

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/14291 A1(51) 国際特許分類: C07D 263/32, 277/24,
413/04, 263/48, 263/34, 277/28, 417/04, 233/64, 233/70,
233/88, 233/90, A61K 31/421, 31/4439, 31/426, 31/4164,
31/4709, 31/506, 31/422, 31/427 // A61P 43/00, 3/10,
3/06, 3/04, 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 29/00, 19/10, 5/38

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06836

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-243596 2000 年 8 月 11 日 (11.08.2000) JP
特願2000-402893
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケ
ミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3
号 Tokyo (JP).

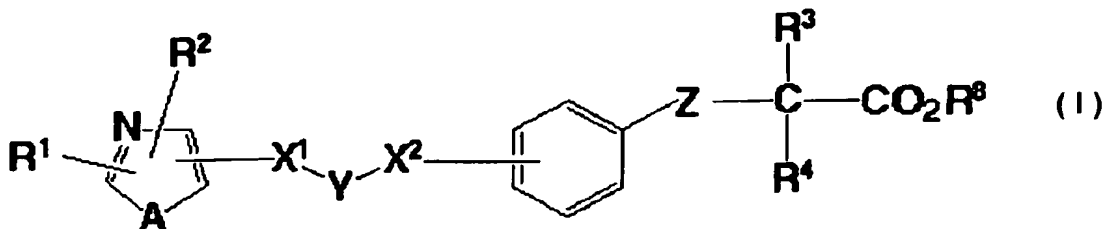
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間 詔悟
(SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒342-0055 埼玉県吉川
市吉川 1-28-1-205 Saitama (JP). 遠藤 剛 (ENDO,
Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒174-0065 東京都板橋区若木
3-23-6-A102 Tokyo (JP). 天童 温 (TENDO, At-
sushi) [JP/JP]; 〒344-0005 埼玉県春日部市大字樋
堀 299-1-704 Saitama (JP). 高橋 俊弘 (TAKAHASHI,Toshihiro) [JP/JP]; 〒341-0033 埼玉県三郷市彦成
4-1-6-505 Saitama (JP). 吉田 慎一 (YOSHIDA, Shinichi)
[JP/JP]; 〒273-0031 千葉県船橋市西船6-4-1 Chiba (JP).
小林 邦夫 (KOBAYASHI, Kunio) [JP/JP]; 〒341-0018
埼玉県三郷市早稲田 5-1-3-202 Saitama (JP). 望月 信孝
(MOCHIDUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒270-1166 千葉県
我孫子市我孫子 1-30-238 Chiba (JP). 山川 富雄 (YA-
MAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉県柏市み
どり台 2-23-2 Chiba (JP). 神田 貴史 (KANDA, Takashi)
[JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成 3-10-18-701
Saitama (JP). 増井 誠一郎 (MASUI, Seiichiro) [JP/JP];
〒362-0072 埼玉県上尾市中妻 4-6-21 Saitama (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

[続葉有]

(54) Title: PPAR δ ACTIVATORS(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or salts thereof; and activators of PPAR δ (peroxisome proliferator activated receptor δ) containing the compounds or the salts as the active ingredient: (I) wherein R^1 and R^2 are each hydrogen, C_{1-8} alkyl, an aryl or heterocyclic group which may be substituted, or the like; A is oxygen, sulfur, or the like; X^1 and X^2 are each a free valency, oxygen, S(O)_p (wherein p is an integer of 0 to 2), C(=O) , C(=O)NH , NHC(=O) , CH=CH , or the like; Y is optionally substituted C_{1-8} alkylene; Z is oxygen or sulfur; R^3 and R^4 are each optionally substituted C_{1-8} alkyl; and R^8 is hydrogen or C_{1-8} alkyl, with the proviso that when X^1 is a free valency, X^2 is not O or S(O)_p , while when X^1 is C(=O)NH , X^2 is not a free valency.

[続葉有]



MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則 4.17(ii))

— USのための発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

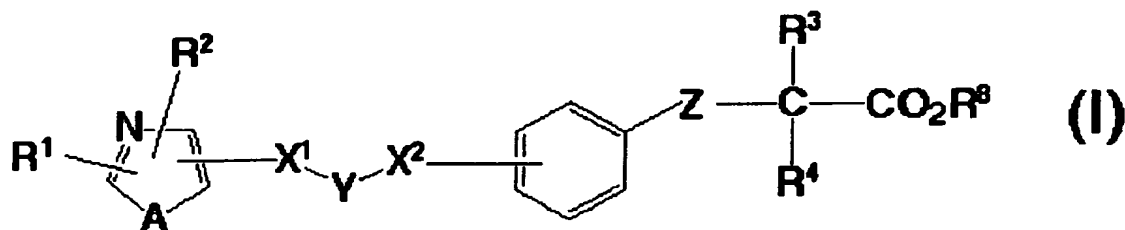
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は次の一般式 (I)、



(式中、 R^1 及び R^2 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基若しくは複素環基等を表し、A は酸素原子又は硫黄原子等を表し、 X^1 及び X^2 は結合手、酸素原子、 $S(O)_p$ (p は 0～2 の整数を表す。)、 $C(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、又は $CH=CH$ 等を表し、Y は置換基を有していても良い炭素数 1～8 のアルキレン鎖を表し、Z は酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^3 及び R^4 は置換基を有していても良い炭素数 1～8 のアルキル基を表し、そして R^8 は水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。但し、 X^1 が結合手のとき、 X^2 は O 、 $S(O)_p$ でなく、また X^1 が $C(=O)NH$ のとき、 X^2 は結合手でない。)

で表される化合物若しくはその塩、並びにこれを有効成分として含有する P P A R δ の活性化剤に関する。

明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤

技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤に関する。

背景技術

ペルオキシソーム (peroxisome) は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤 (peroxisome proliferator) は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬 (フィブラート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。

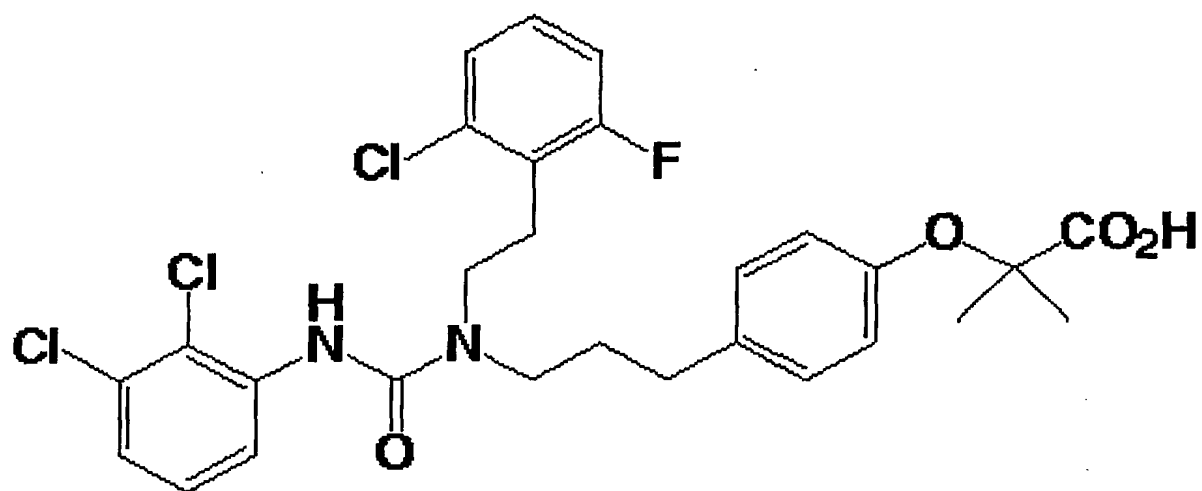
イッセマン (Isseman) らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR) と命名された。(Nature, 347, p 645-650, 1990)

PPARはこれまでPPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p 7335-7359, 1994)

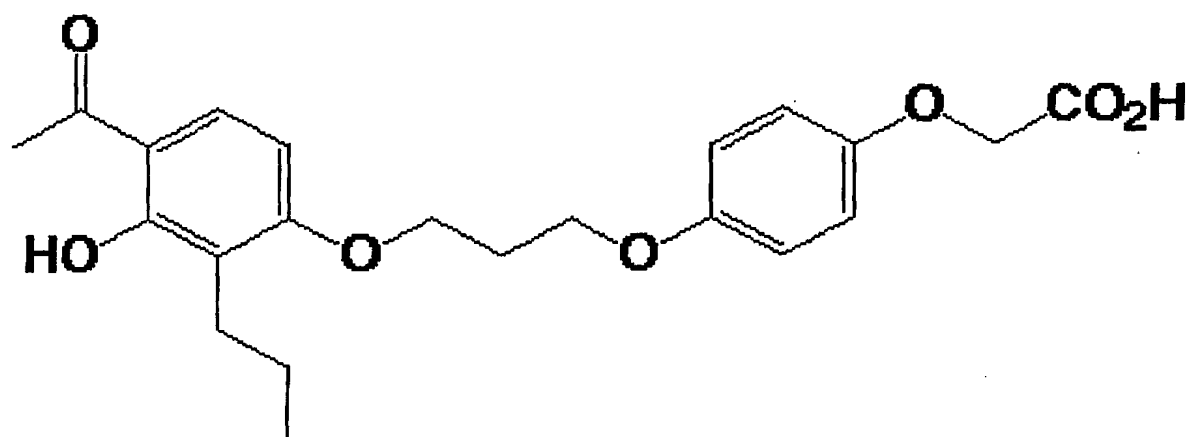
上述したフィブラート系薬剤はこのうちPPAR α に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグリセリド) の低下作用が認められている。

また糖尿病治療薬であるチアゾリジンジオン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR γ のリガンドとして知られている。

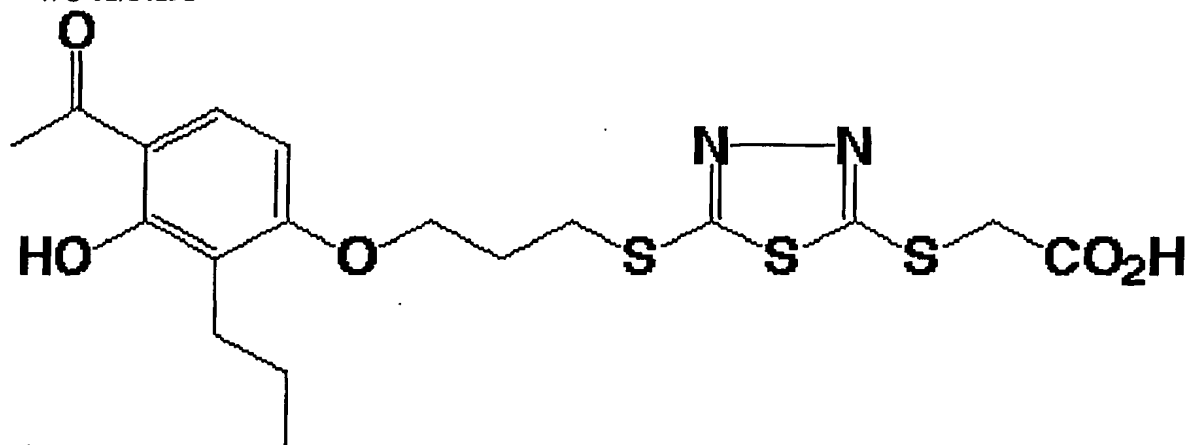
PPAR δ 活性化作用 (活性化能) を有する薬物としては、例えば次式、



で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、

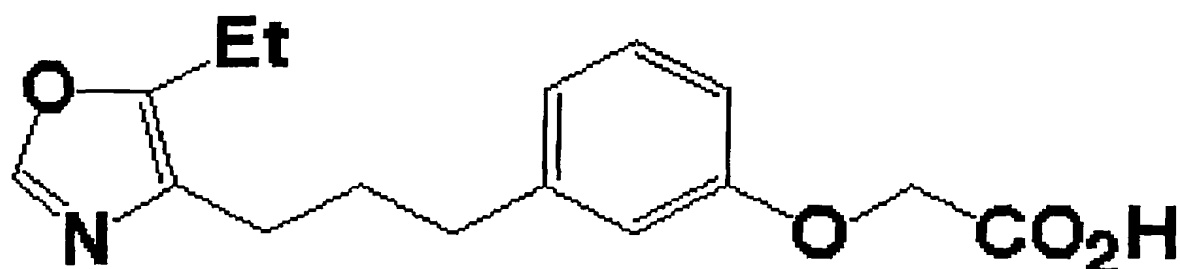


で表されるYM-16638（山之内製薬）等が知られている。

GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO 92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO 97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO 99/04815に血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。

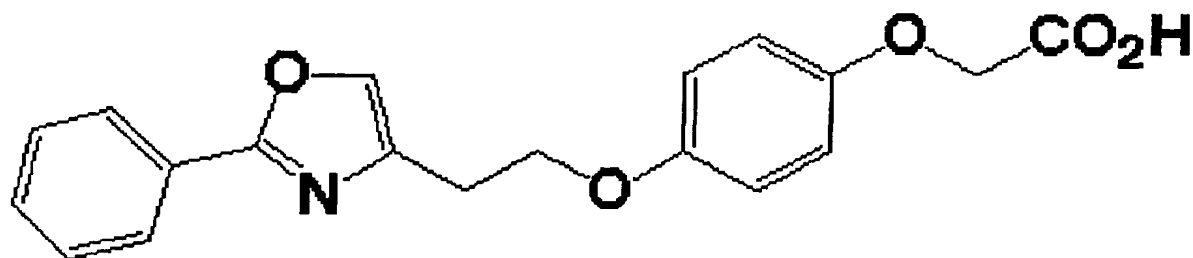
更に最近、PPAR δ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告（JBC, 272（6）、p3406-3410, 1997; Cell, 99, p335-345, 1999）がなされている。

一方、本発明化合物である後記一般式（II）で表されるオキサゾール誘導体と類似した構造を有する化合物として次式で表される化合物A、



が欧州特許558062号公報に記載されており、又文献I（J. Immunol. Methods, 207（1）、23-31, 1997）には次式で表され

る化合物 B、



が記載されている。

上記化合物 A 及び B、並びに本発明化合物の後記一般式 (I I) で表されるオキサゾール誘導体は共にフェノキシ酢酸タイプの化合物であるが、上記化合物 A 及び B の酢酸の α 位には置換基がなく、一方、本発明化合物は α , α -ジアルキルフェノキシ酢酸タイプの化合物であり、明確な構造上の相違を有する。

尚、上記欧州特許 5 5 8 0 6 2 号公報には化合物 A が抗トロンビン剤、血圧降下剤等として有用である旨の記載があるが、この化合物が P P A R δ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。

また、上記文献 I は上記化合物 B の血糖降下作用に係わるものであるが、この化合物が P P A R δ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。

さらに、最近 P P A R α のアゴニスト作用を有する置換オキサ (チア) ゾール誘導体に関する W O 0 1 / 4 0 2 0 7 が国際公開され、また P P A R 調節剤として使用可能なピアリール基で置換されたオキサ (チア) ゾール誘導体に関する W O 0 1 / 1 6 1 2 0 が国際公開されている。

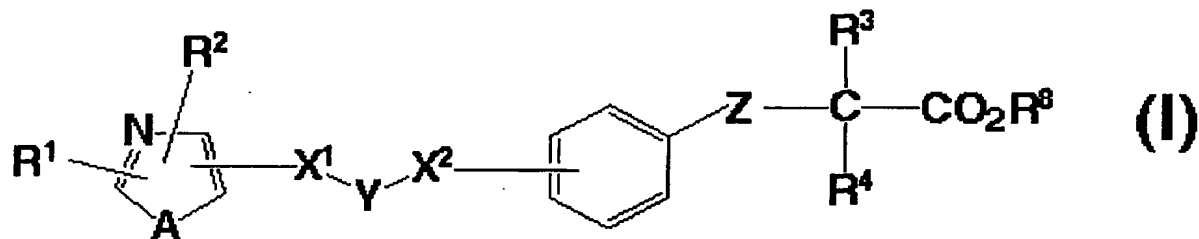
このうち、W O 0 1 / 4 0 2 0 7 は本願化合物における X^1 が $C(=O)NH$ で、 X^2 が結合手に相当し、W O 0 1 / 1 6 1 2 0 は本願化合物における X^1 が結合手で、 X^2 が O、S 等に相当することから何れも本願化合物とは構造上、相違する。

本発明の目的はベルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化作用 (活性化

能)を有する下記一般式(I)で表される化合物、下記一般式(II)で表されるオキサゾール誘導体、又は下記一般式(III)で表されるチアゾール誘導体を提供することにある。

発明の開示

即ち、本発明は、次の一般式(I)、



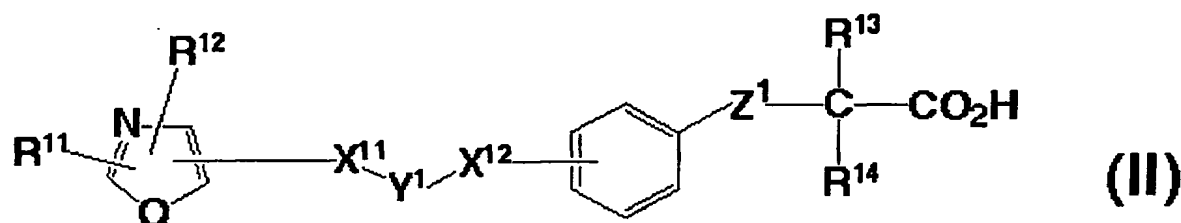
(式中、R¹及びR²はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、3～7員環のシクロアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基(アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、又は置換基を有していても良いアリール基若しくは複素環基を表し、Aは酸素原子、硫黄原子、又はNR⁵(R⁵は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。))を表し、X¹及びX²はそれぞれ独立して結合手、酸素原子、S(O)_p(pは0～2の整数を表す。)、C(=O)、C(=N-OR⁶)(R⁶は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。)、C(=O)NH、NHC(=O)、SO₂NH、NHSO₂、CH(OR⁷)(R⁷は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。)、CH=CH、又はC≡Cを表し、Yは置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、Zは酸素原子又は硫黄原子を表し、R³及びR⁴はそれぞれ独立して置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキル基を表し、そしてR⁸は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。

但し、X¹が結合手とき、X²はO、S(O)_pでなく、またX¹がC(=O

) NH のとき、 X^2 は結合手でない。)

で表される化合物又はその塩に関する。

また本発明は次の一般式 (II)、

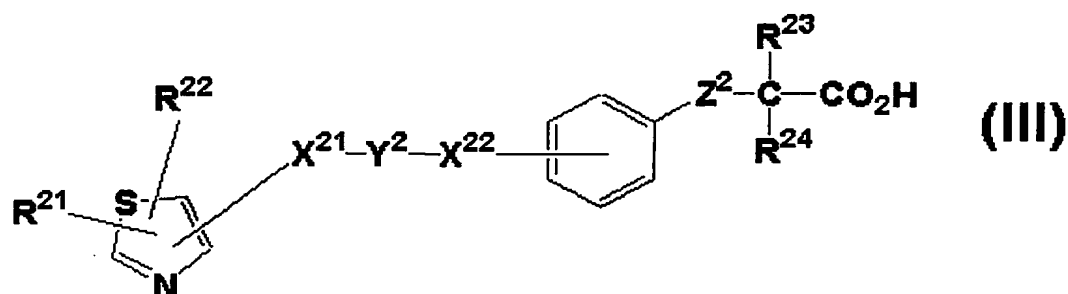


(式中、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立して炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、3～7 員環のシクロアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニルアルキル基 (アルキル部分の炭素数 1～4)、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基を表し、 X^{11} 及び X^{12} はそれぞれ独立して結合手、 $S(O)_q$ (q は 0～2 の整数を表す。)、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OR^{16})$ (R^{16} は水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 $CH(OR^{17})$ (R^{17} は水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)、 $CH=CH$ 、又は $C\equiv C$ を表し、 Y^1 は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基若しくは炭素数 1～8 のアルコキシ基を有していても良い炭素数 1～8 のアルキレン鎖を表し、 Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して置換基としてハロゲン原子又は炭素数 1～8 のアルコキシ基を有していても良い炭素数 1～8 のアルキル基を表す。

但し、 X^{11} が結合手するとき、 X^{12} はO、 $S(O)_p$ でなく、また X^{11} がC(=O)NHするとき、 X^{12} は結合手でない。)

で表されるオキサゾール誘導体又はその塩に関する。

また本発明は、次の一般式(III)、



(式中、 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ独立して炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、3～7員環のシクロアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニルアルキル基(アルキル部分の炭素数1～4)、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基を表し、 X^{21} 及び X^{22} はそれぞれ独立して結合手、 $S(O)_r$ (r は0～2の整数を表す。)、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OR^{26})$ (R^{26} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。)、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 $CH(OR^{27})$ (R^{27} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。)、 $CH=CH$ 、又は $C\equiv C$ を表し、 Y^2 は置換基として炭素数1～8のアルキル基若しくは炭素数1～8のアルコキシ基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、 Z^2 は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R^{23} 及び R^{24} はそれ

それ独立して置換基としてハロゲン原子又は炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基を有していても良い炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表す。

但し、 X^{21} が結合手のとき、 X^{22} は O、S (O)_r でなく、また X^{21} が C (=O) NH のとき、 X^{22} は結合手でない。)

で表されるチアゾール誘導体又はその塩に関する。

更にまた、本発明は上記一般式 (I) で表される化合物、上記一般式 (II) で表されるオキサゾール誘導体、若しくは上記一般式 (III) で表されるチアゾール誘導体又はこれらの塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) における記号の説明をする。

上記一般式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の炭素数 1 ～ 8 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、又はペンチル基が挙げられる。

R^1 及び R^2 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基としては 1 ～ 3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、または t-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

R^1 及び R^2 の炭素数 2 ～ 8 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。

R^1 及び R^2 の炭素数 2 ～ 8 のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

R^1 及び R^2 の 3 ～ 7 員環のシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

R^1 及び R^2 の 3 ～ 7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1 ～ 8 のアル

キル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

R^1 及び R^2 の置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数 6 ～ 10 で、アルキル部分の炭素数 1 ～ 4）としては、置換基として、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、*i*-プロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基等）、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基（トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基等）、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基等）、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基（2-クロロエトキシ等）、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基又はナフチルにより置換された炭素数 1 ～ 4 のアルキル基が挙げられ、好ましくは炭素数 1 ～ 6 のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基等）、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基）又はハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子）等の置換基を有していても良いフェニル基で置換されたメチル基、エチル基が挙げられ、さらに好ましくはベンジル基、ベンズヒドリル基、フェネチル基等が挙げられる。

R^1 及び R^2 の置換基を有していても良いアリール基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、水酸基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基（ジメチルアミノ基）、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、*i*-プロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基）、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基（トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基）、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基）、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基（2-クロロエトキシ等）、アシル基（アセチル基、ベンゾイル基）、カルボキシル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基若しくはピリジル基等の置換

基を有していても良いフェニル基又はナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メチルフェニル基、4-ブチルフェニル基又はナフチル基が挙げられる。

R^1 及び R^2 の置換基を有していても良い複素環基としては、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなるピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基等の5～8員環の複素環基又はかかる複素環とベンゼン環が縮合したキノリル基、ベンゾフラニル基又はベンゾチエニル基等が挙げられる。

これらの複素環基は、上記の R^1 及び R^2 の置換基を有していても良いアリール基が有していても良い置換基と同様な置換基で置換されていても良い。

Yは置換基として炭素数1～8のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基等）又は炭素数1～8のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基）を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖であり、好ましくは炭素数1～6のアルキレン鎖が挙げられ、更に好ましくはメチレン、エチレン、プロピレンが挙げられる。

R^3 及び R^4 の置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキル基としては、置換基としてハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）又は炭素数1～8のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基等）を有していても良い炭素数1～8のアルキル基が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基が挙げられる。

次に上記一般式（I I）における記号の説明をする。

上記一般式（I I）において、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 及び R^{17} の炭素数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル

基、i-ブチル基、t-ブチル基、又はペンチル基が挙げられる。

R^{11} 及び R^{12} の 1～3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1～ のアルキル基としては 1～3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、またはt-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

R^{11} 及び R^{12} の炭素数 2～8 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。

R^{11} 及び R^{12} の炭素数 2～8 のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

R^{11} 及び R^{12} の 3～7 員環のシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

R^{11} 及び R^{12} の 3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

また R^{11} 及び R^{12} がフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素数 1～4）、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基の場合、これらのフェニル基、ナフチル基又は複素環基は置換基としてハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基等）、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基（トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基等）、炭素数 1～8 のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基等）、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基（2-クロロエトキシ基等）、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い。ここでフェニルアルキル基（アルキル部分

の炭素数 1～4) としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基又はフェネチル基等が挙げられる。

Y^1 は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基 (メチル基、エチル基、プロピル基等) 若しくは炭素数 1～8 のアルコキシ基 (メトキシ基、エトキシ基) を有していても良い炭素数 1～8 のアルキレン鎖であり、好ましくは炭素数 1～6 のアルキレン鎖が挙げられ、更に好ましくはメチレン、エチレン、プロピレンが挙げられる。

R^{13} 及び R^{14} は置換基としてハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子等) 又は炭素数 1～8 のアルコキシ基 (メトキシ基、エトキシ基) を有していても良い炭素数 1～8 のアルキル基が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基が挙げられる。

次に上記一般式 (III) における記号の説明をする。

一般式 (III) における R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} 及び Y^2 は、それぞれ上記一般式 (II) の R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} 及び Y^1 と同様なものが挙げられる。

(1) 本発明化合物としては、上記一般式 (II) で表されるオキサゾール誘導体で、 X^{11} が結合手であるオキサゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(2) また、本発明化合物としては、上記一般式 (II) で表されるオキサゾール誘導体又は上記 (1) で、 X^{12} が結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $CH(OH)$ 又は $CH=CH$ であるオキサゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(3) また、本発明化合物としては、上記一般式 (II) で表されるオキサゾール誘導体又は上記 (1) 若しくは (2) で、 R^{11} が置換基としてハロゲン原子

、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 の アルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基であるオキサゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(4) また、本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表されるオキサゾール誘導体又は上記 (1) 若しくは (2) で、 R^{11} がフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メチルフェニル基、4-ブチルフェニル基又はナフチル基であるオキサゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(5) また、本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表されるオキサゾール誘導体又は上記 (1) ～ (4) で、 R^{12} が炭素数 1～8 のアルキル基又は 1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基であるオキサゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(6) また、本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で表されるオキサゾール誘導体又は上記 (1) ～ (5) で、 R^{11} の置換位置がオキサゾール環の 2 位であるオキサゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(7) また、本発明化合物としては、上記一般式 (III) で表されるチアゾール誘導体で、 X^{21} が結合手であるチアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

(8) また、本発明化合物としては、上記一般式 (III) で表されるチアゾール

誘導体又は上記（７）で、 X^{22} が結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $CH(OH)$ 又は $CH=CH$ であり、チアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

（９）また、本発明化合物としては、上記一般式（III）で表されるチアゾール誘導体又は上記（７）若しくは（８）で、 R^{21} が置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数１～８のアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基、１～３個のハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基であるチアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

（１０）また、本発明化合物としては、上記一般式（III）で表されるチアゾール誘導体又は上記（７）若しくは（８）で、 R^{21} がフェニル基、２-クロロフェニル基、３-クロロフェニル基、４-クロロフェニル基、２，３-ジクロロフェニル基、２，４-ジクロロフェニル基、２，６-ジクロロフェニル基、２-フルオロフェニル基、２-トリフルオロメチルフェニル基、４-クロロ-２-ヒドロキシフェニル基、２-メチルフェニル基、４-ブチルフェニル基又はナフチル基であるチアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

（１１）また、本発明化合物としては、上記一般式（III）で表されるチアゾール誘導体又は上記（７）～（１０）で、 R^{22} が炭素数１～８のアルキル基又は１～３個のハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルキル基であるチアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

（１２）更にまた、本発明化合物としては、上記一般式（III）で表されるチアゾール誘導体又は上記（７）～（１１）で、 R^{21} の置換位置がチアゾール環の

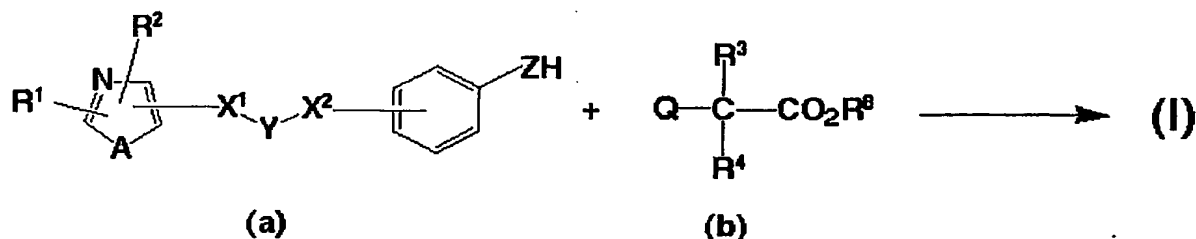
2位であるチアゾール誘導体又はその塩が好ましい。

上記一般式 (I) で表される本発明化合物にはシス、トランスの幾何異性体や光学異性体等も存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

更にまた、本発明化合物としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等の製薬学的に許容される塩も含まれる。

次に本発明化合物である一般式 (I) の製造方法を記載する。

合成方法 1



(式中、Qはトシルオキシ基、ハロゲン原子（臭素原子等）等の脱離基を表し、そして R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , A、 X^1 , X^2 , Y及びZは前記と同じ。)

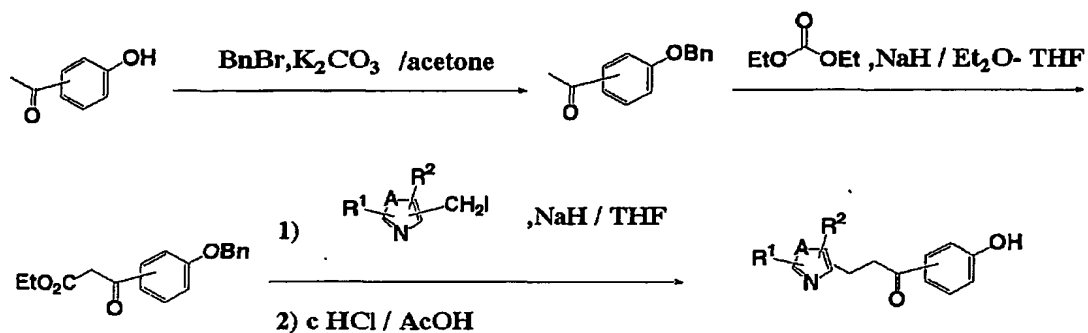
上記製法において、本発明化合物である一般式 (I) で表される化合物は、一般式 (a) で表されるフェノール又はチオフェノール化合物と一般式 (b) で表される酢酸誘導体を反応させることにより得ることができる。

反応は、エチルメチルケトン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下行うことができる。

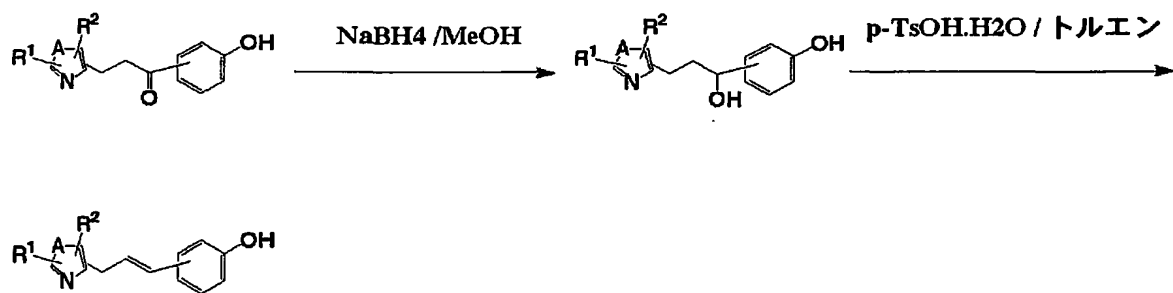
尚、原料である一般式 (a) で表されるフェノール又はチオフェノール化合物は、例えば以下で示す合成スキームと同様な方法を用いて製造できる。

<原料合成例 1>

(1)



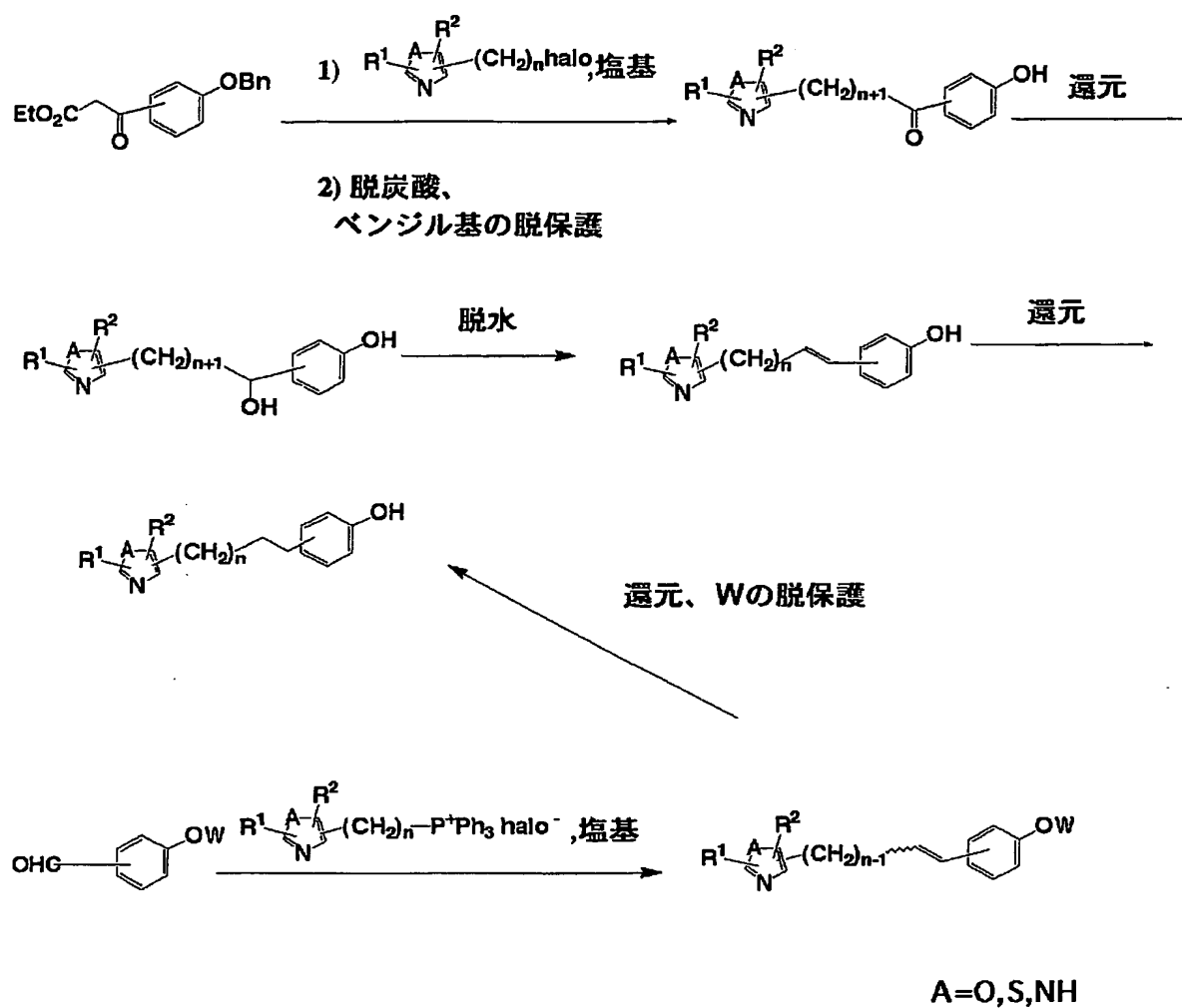
(2)



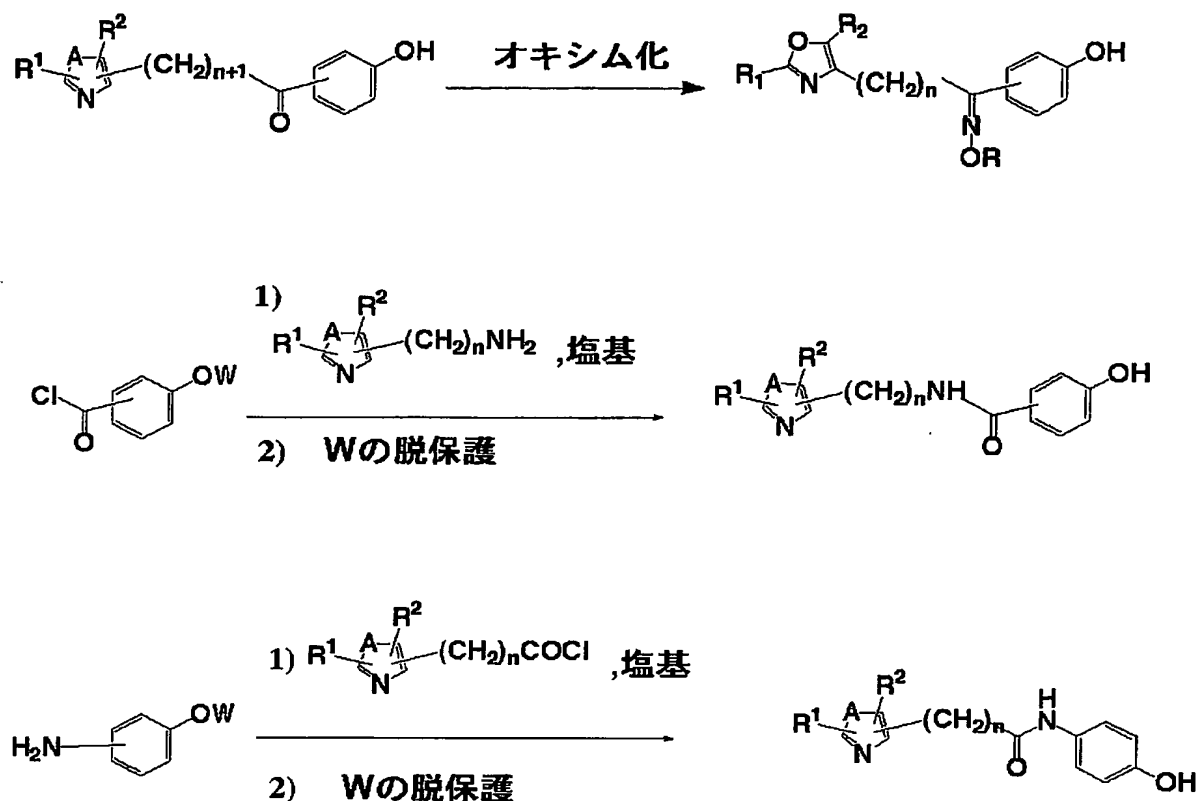
(式中、Bnはベンジル基を表し、そして R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ。)

また、下記の原料合成例 2，3 記載のスキーム等を用いて製造できる。

<原料合成例 2>



<原料合成例 3>



R=H, Me etc

W=保護基

A=O, S, NH

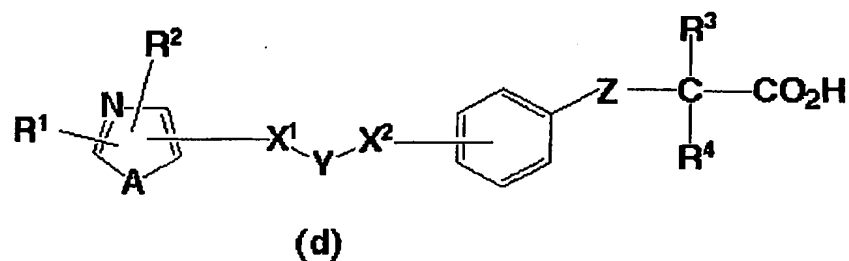
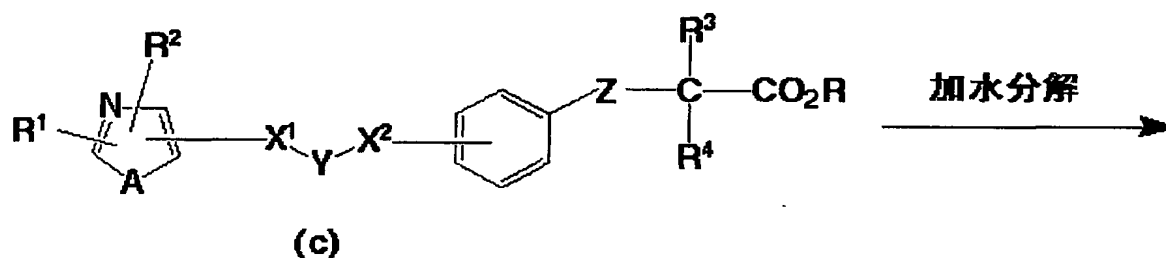
(式中、Bnはベンジル基を表し、haloはハロゲン原子を表し、nは整数を表し、Wはベンジル基等の保護基を表し、そして R^1 、 R^2 は前記と同じ。)

上記原料合成例 2 において、2-ベンゾイル酢酸エチル誘導体とハロゲン誘導体とを縮合した後、得られたケトン体を脱炭酸、ベンジル基の脱保護を行いアシル置換されたフェノール体を得る。このアシル置換されたフェノール体を $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の還元剤を用い(1-ヒドロキシアルキル)フェノール体に変換出来る。この(1-ヒドロキシアルキル)フェノール体は硫酸等の酸性条件下

やハロゲン化試剤、スルホン化試剤、脱水剤を用いることでオレフィン置換フェノール体に変換出来る。尚、オレフィン体はベンズアルデヒド類 Wittig 試薬と作用させることにより得ることもできる。これらのオレフィン置換フェノール体にエタノール等の溶媒中、Pd-C等の触媒存在下にて接触還元反応を行うことでアルキル置換フェノール体を得ることができる。

また、原料合成例 3 に記載している方法により、アシル置換されたフェノール体からオキシム体を得ることができ、さらにアミン類と安息香酸クロリド誘導体を反応させることで（保護基を有する場合はさらに脱保護することで）カルバモイル置換フェノール体を、またアシルクロリドとアニリン類を反応させることで（保護基を有する場合はさらに脱保護することで）アシルアミノ置換フェノール体を得ることができる。

合成方法 2

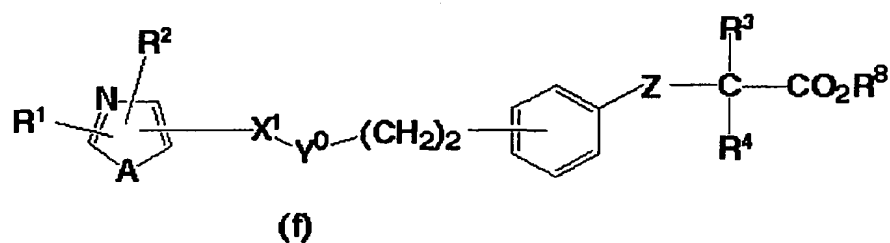
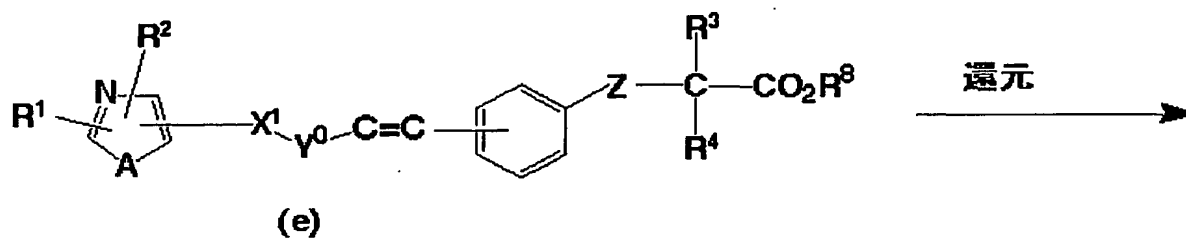


（式中、Rはメチル基、エチル基等の炭素数1～6のアルキル基を表し、そしてR¹、R²、R³、R⁴、A、X¹、X²、Y及びZは前記と同じ。）

上記製法において、本発明化合物である一般式（I）で表される化合物（R⁸

(=水素原子)は、一般式(c)で表されるエステル体をエタノール-水等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩の存在下、加水分解反応に付すことで得ることができる。

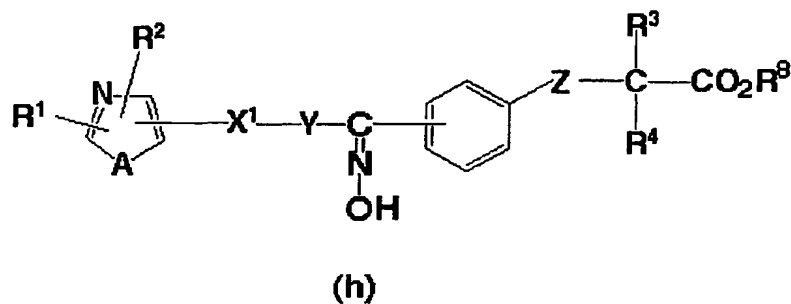
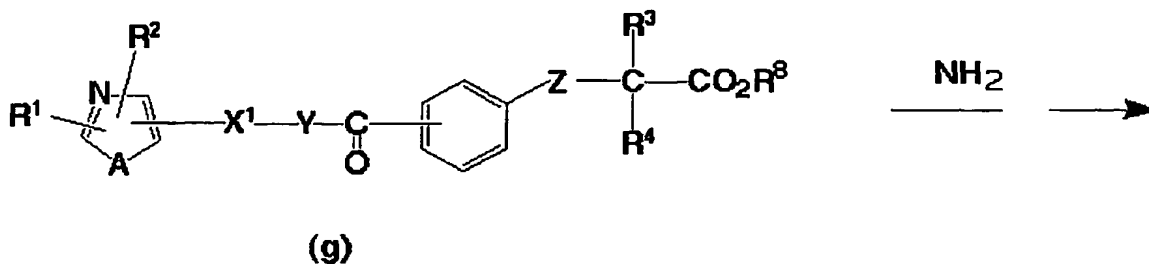
合成方法 3



(式中、 Y^0 は炭素数1～6のアルキレン鎖又は結合手を表し、そして R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , A , X^1 及び Z は前記と同じ。)

上記製法において、本発明化合物である一般式(I)で表される化合物(X^2 =結合手)は、一般式(e)で表されるオレフィン体をエタノール中、Pt-C等の触媒の存在下、還元反応に付すことで得ることができる。

合成方法 4



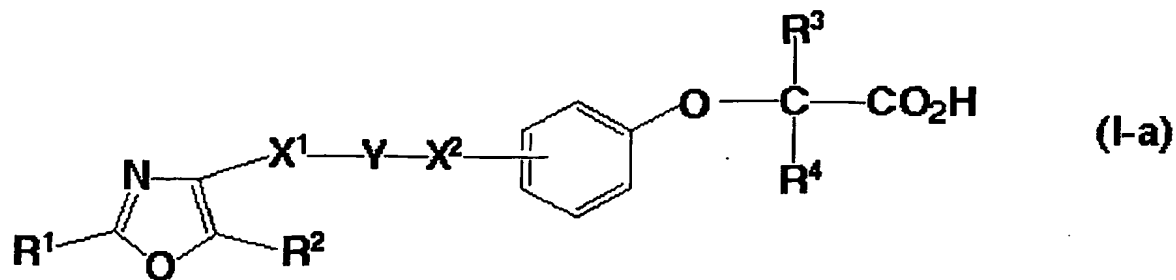
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 A 、 X^1 、 Y 及び Z は前記と同じ。)

上記製法において、本発明化合物である一般式 (I) で表される化合物 (X^2 が $C(=N-OH)$.) は、一般式 (g) で表されるケトン体にヒドロキシルアミンを作用させることで得ることができる。

かくして得られた本発明化合物の代表化合物例を次に示す。

(1-1) 次の一般式 (I-a) で表される化合物：

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、 $A=O$ 、 $Z=O$ 、 $R^8=H$ で、 X^1 がオキサゾール環の4位に結合している本発明化合物



【表 1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	Y	X ² 、そ 置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=N-OH(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	CH(OH)(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)
フェニル	メチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
2-ピリジル	エチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
2-ナフチル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手(4)
シクロヘキシル	ブチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	エチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C(OH)(4)
(2,4-Cl)フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=N-OH(4)
(4-Bu)フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-tBu)フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	O	CH ₂ CH ₂	O(3)

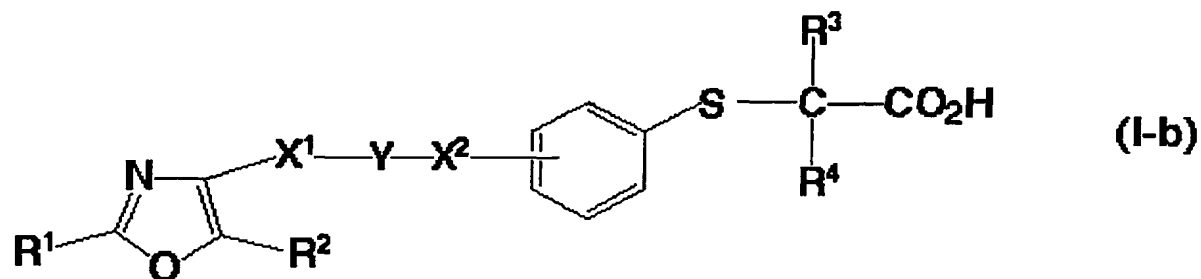
(1-2) 上記一般式 (I-a) で表される化合物：

【表 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	Y	その 置換位置
(2-Cl)フェニル	t-ブチル	エチル	エチル	NHCO	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	CONH	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,3-F)フェニル	イソブチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,4-F)フェニル	トリフルオロ メチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(3)
(2,3-F)フェニル	トリフルオロ エチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(3)
(2,4-F)フェニル	ジフルオロエチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C(OMe)(3)
(2-CF ₃)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2,6-Cl)フェニル	イソプロピル	ジフルオロ エチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	シクロプロピル	フルオロ メチル	メチル	結合手	CH=CH	C=O(4)
(2,3-F)フェニル	2-プロベニル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	ビニル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH=CH	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	2-プロベニル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,4-F)フェニル	プロパルギル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	C=ONH(3)
ヘキシル	シクロプロピル メチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(3)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	エチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH(3)
(2-OMe)フェニル	イソプロピル	エチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	NHCO(3)
(2-Me)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)

(2) 次の一般式 (I-b) で表される化合物 :

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、 $A = O$ 、 $Z = S$ $R^8 = H$ で、 X^1 がオキサゾール環の 4 位に結合している本発明化合物

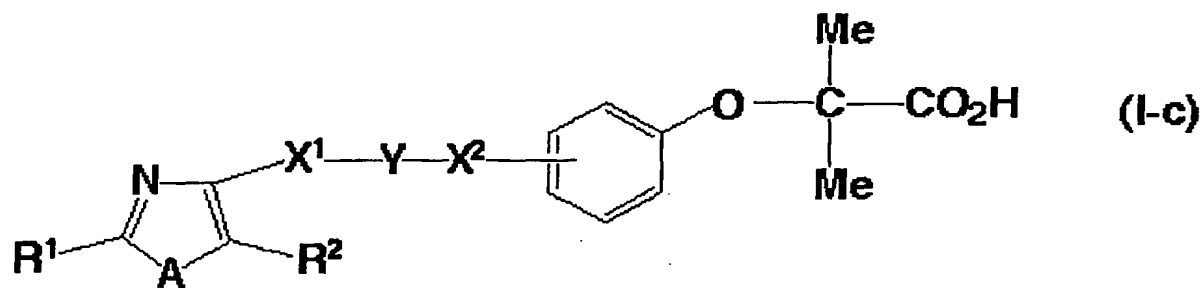


【表 3】

R^1	R^2	R^3	R^4	X^1	Y	X^2 、その置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$C=O(4)$
(4-Cl)フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$C=O(4)$
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$C=N-OH(4)$
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$CH(OH)(4)$
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	$CH_2CH_2CH_2$	結合手(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$CH=CH(4)$
フェニル	メチル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$C=O(4)$
2-ピリジル	エチル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$C=O(4)$
2-ナフチル	プロピル	メチル	メチル	結合手	$CH_2CH_2CH_2$	結合手(4)
シクロヘキシル	ブチル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$NHC=O(4)$
(2-Cl)フェニル	プロピル	エチル	メチル	結合手	CH_2	$CH=CH(4)$
(2-Cl)フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$CH(OH)(4)$
(2,4-Cl)フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH_2CH_2	$C=N-OH(4)$

(3-1) 次の一般式 (I-c) で表される化合物：

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、 $A \neq O$ 、 $R^3 = R^4 = \text{メチル}$ 、 $Z = O$ 、 $R^8 = H$ で、 X^1 が例えばチアゾール環の場合4位に結合している本発明化合物



【表 4】

R ¹	R ²	A	X ¹	Y	X ² 、 置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	プロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂	C=N-OH(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Me	結合手	CH ₂ CH ₂	CH(OH)(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Et	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)
フェニル	メチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
2-ピリジル	エチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
2-ナフチル	プロピル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手(4)
シクロヘキシル	ブチル	N-Me	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	N-Et	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂	CH(OH)(4)
(2,4-Cl)フェニル	プロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=N-OH(4)
(4-Bu)フェニル	ヘキシル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-tBu)フェニル	ヘキシル	N-Me	O	CH ₂ CH ₂	O(3)
(2-Cl)フェニル	t-ブチル	N-Et	NHCO	CH ₂ CH ₂	C=O(3)

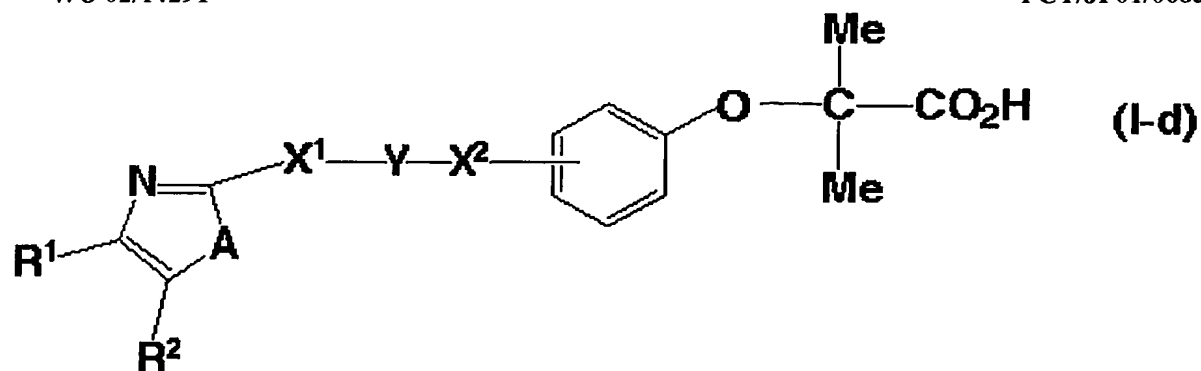
(3-2) 上記一般式 (I-c) で表される化合物：

【表 5】

R ¹	R ²	A	X ¹	Y	X ² 、そ 置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	CONH	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,3-F)フェニル	イソブチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,4-F)フェニル	トリフルオロメチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(3)
(2,3-F)フェニル	トリフルオロエチル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(3)
(2,4-F)フェニル	ジフルオロエチル	N-Me	結合手	CH ₂ CH ₂	C(OMe)(3)
(2-CF ₃)フェニル	イソプロピル	N-Et	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2,6-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	シクロプロピル	S	結合手	CH=CH	C=O(4)
(2,3-F)フェニル	2-プロペニル	S	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	ビニル	NH	結合手	CH ₂ CH=CH	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	2-プロペニル	N-Me	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,4-F)フェニル	プロパルギル	N-Et	結合手	CH ₂	C=ONH(3)
ヘキシル	シクロプロピルメチル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-キノリル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(3)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂	CH=CH(3)
(2-OMe)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	NHCO(3)
(2-Me)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)

(4-1) 次の一般式 (I-d) で表される化合物：

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、R³ = R⁴ = メチル、Z = O、R⁸ = H で、X¹ が例えばオキゾール環の場合 4 位に結合している本発明化合物



【表 6】

R^1	R^2	A	X^1	Y	X^2 、その置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	O	結合手	CH_2CH_2	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	プロピル	O	結合手	CH_2CH_2	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	O	結合手	CH_2CH_2	C=N-OH(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	O	結合手	CH_2CH_2	CH(OH)(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	O	結合手	$CH_2CH_2CH_2$	結合手(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	O	結合手	CH_2CH_2	CH=CH(4)
フェニル	メチル	S	結合手	CH_2CH_2	C=O(4)
2-ピリジル	エチル	S	結合手	CH_2CH_2	C=O(4)
2-ナフチル	プロピル	O	結合手	CH_2CH_2	結合手(4)
シクロヘキシル	ブチル	O	結合手	CH_2CH_2	NHC=O(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	O	結合手	CH_2CH_2	CH=CH(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	O	結合手	CH_2CH_2	CH(OH)(4)
(2,4-Cl)フェニル	プロピル	O	結合手	CH_2CH_2	C=N-OH(4)
(4-Bu)フェニル	ヘキシル	S	結合手	$CH_2CH_2CH_2$	C=O(4)
(4-tBu)フェニル	ヘキシル	N-Me	O	CH_2CH_2	O(3)
(2-Cl)フェニル	t-ブチル	N-Et	NHCO	CH_2CH_2	C=O(3)

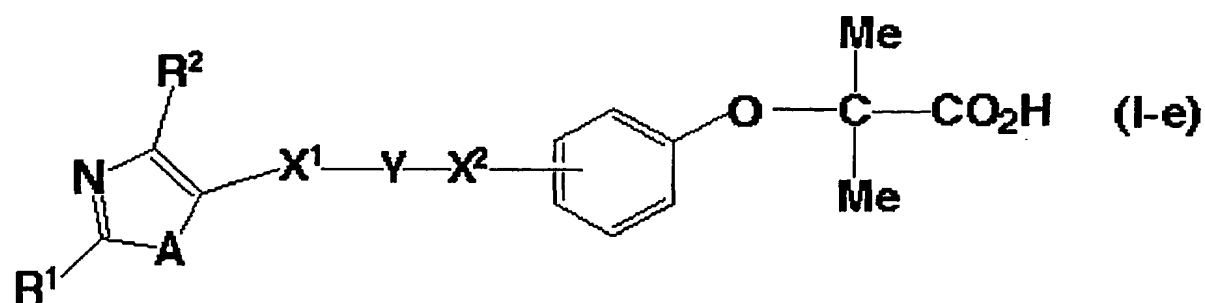
(4-2) 上記一般式 (I-d) で表される化合物：

【表 7】

R ¹	R ²	A	X ¹	Y	X ² 、その 置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	CONH	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,3-F)フェニル	イソブチル	O	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,4-F)フェニル	トリフルオロメチル	O	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(3)
(2,3-F)フェニル	トリフルオロエチル	O	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(3)
(2,4-F)フェニル	ジフルオロエチル	O	結合手	CH ₂ CH ₂	C(OMe)(3)
(2-CF ₃)フェニル	イソプロピル	O	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2,6-Cl)フェニル	イソプロピル	O	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	シクロプロピル	S	結合手	CH=CH	C=O(4)
(2,3-F)フェニル	2-プロペニル	S	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	ビニル	NH	結合手	CH ₂ CH=CH	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	2-プロペニル	N-Me	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,4-F)フェニル	プロパルギル	N-Et	結合手	CH ₂	C=ONH(3)
ヘキシル	シクロプロピルメチル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-キノリル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(3)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂	CH=CH(3)
(2-OMe)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	NHCO(3)
(2-Me)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)

(5-1) 次の一般式 (I-e) で表される化合物：

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、R³=R⁴=メチル、Z=O、R⁸=Hで、X¹が例えばチアゾール環の場合5位に結合している本発明化合物



【表 8】

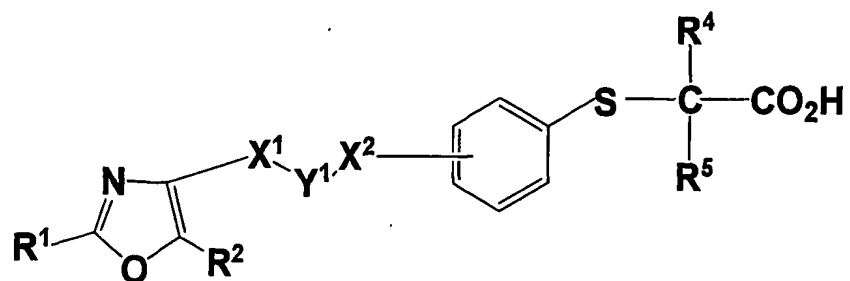
R ¹	R ²	A	X ¹	Y	X ² 、その置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	プロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂	C=N-OH(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Me	結合手	CH ₂ CH ₂	CH(OH)(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Et	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(4)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)
フェニル	メチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
2-ピリジル	エチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
2-ナフチル	プロピル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手(4)
シクロヘキシル	ブチル	N-Me	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	N-Et	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)
(2-Cl)フェニル	プロピル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂	CH(OH)(4)
(2,4-Cl)フェニル	プロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=N-OH(4)
(4-Bu)フェニル	ヘキシル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-tBu)フェニル	ヘキシル	N-Me	O	CH ₂ CH ₂	O(3)
(2-Cl)フェニル	t-ブチル	N-Et	NHCO	CH ₂ CH ₂	C=O(3)

(5-2) 上記一般式 (I-e) で表される化合物:

【表 9】

R ¹	R ²	A	X ¹	Y	X ² 、その 置換位置
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	CONH	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,3-F)フェニル	イソブチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
(2,4-F)フェニル	トリフルオロメチル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	NHC=O(3)
(2,3-F)フェニル	トリフルオロエチル	NH	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH(3)
(2,4-F)フェニル	ジフルオロエチル	N-Me	結合手	CH ₂ CH ₂	C(OMe)(3)
(2-CF ₃)フェニル	イソプロピル	N-Et	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2,6-Cl)フェニル	イソプロピル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(2-Cl)フェニル	シクロプロピル	S	結合手	CH=CH	C=O(4)
(2,3-F)フェニル	2-プロペニル	S	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	ビニル	NH	結合手	CH ₂ CH=CH	C=O(4)
(2,3-Cl)フェニル	2-プロペニル	N-Me	結合手	CH ₂	C=O(4)
(2,4-F)フェニル	プロパルギル	N-Et	結合手	CH ₂	C=ONH(3)
ヘキシル	シクロプロピルメチル	N-Bn	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-キノリル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	結合手(3)
(2-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂	CH=CH(3)
(2-Ome)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	NHCO(3)
(2-Me)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O(4)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	S	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(4)

(6) 次の一般式で表されるオキサゾール誘導体：



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 及び Y^1 は表10～15記載のもの。
)

【表 10】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	置換 位置)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ NH	C=O (4)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ C=O	NH (4)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンゾフラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
1-OH-2-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)
3-OH-2-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-C1, 4-Br) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
3-C1-4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-C1, 4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)

【表 1 1】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	X ² (置換位置)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
1-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
8-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
3-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ビリミジル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-チエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-フラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-インドリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)

【表 1 2】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	X ² (置換位置)
1-ナフタル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ナフタル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
8-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
3-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ビリミジル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-チエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-フラニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-イミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-インドリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ベンゾチエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ NH	C=0 (3)
(4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ C=O	NH (3)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
(3,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
2-ベンゾフラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)

【表 1 3】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	(置換 位置)
1-OH-2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2,4-Cl) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (3)
3-OH-2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,4-Cl) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl,4-Br) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
3-Cl-4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl,4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl,4-OPh) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
1-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
8-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
3-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ビリミジル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)

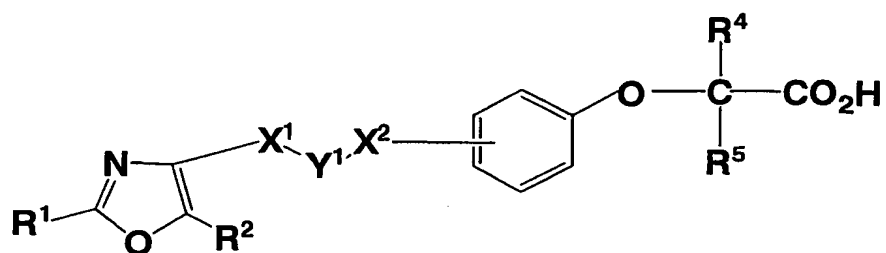
【表 1 4】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	: 置換 位置)
2-フラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-インドリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
1-ナフタル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ナフタル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
8-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
3-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ビリミジル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-チエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-フラニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)

【表 1 5】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	(置換 位置)
2-イミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-インドリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-ベンゾチエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O(3)

(7) 次の一般式で表されるオキサゾール誘導体。



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、X¹、X²及びY¹は表16～21記載のもの。
)

【表 1 6】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	X ² (位置)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ NH	C=O (4)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ C=O	NH (4)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンゾフラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
1-OH-2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)
3-OH-2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-C1,4-Br) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
3-C1-4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH,3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH,4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-C1,4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)

【表 17】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	(置換位置)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
1-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
8-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
3-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ビリミジル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-チエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-フラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-インドリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)

【表 18】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	(置換位置)
1-ナフチル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ナフチル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
8-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
3-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ピリミジル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-チエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-フラニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-イミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-インドリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ベンゾチエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (4)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ NH	C=0 (3)
(4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ C=O	NH (3)
(2-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
(2,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
(3,4-C1) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
2-ベンゾフラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)
4-ビフェニリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=0 (3)

【表 19】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	'(置換位置)
1-OH-2-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2,4-Cl) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (3)
3-OH-2-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,4-Cl) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl,4-Br) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
3-Cl-4-ビフェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH,4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl,4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl,4-OPh) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
1-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ナフタル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
8-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
3-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ビリミジル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-チエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)

【表 20】

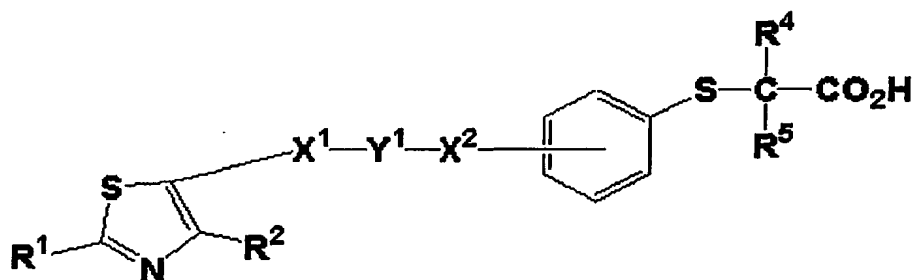
R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	X ² (置換位置)
2-フラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-インドリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
1-ナフチル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ナフチル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
8-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
3-キノリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ピリミジル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-チエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-フラニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)

【表 2 1】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	.. (置換位置)
2-イミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-インドリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ベンゾチエニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)

(8) 次の一般式で表されるチアゾール誘導体：

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、A = S、Z = Sである本発明化合物

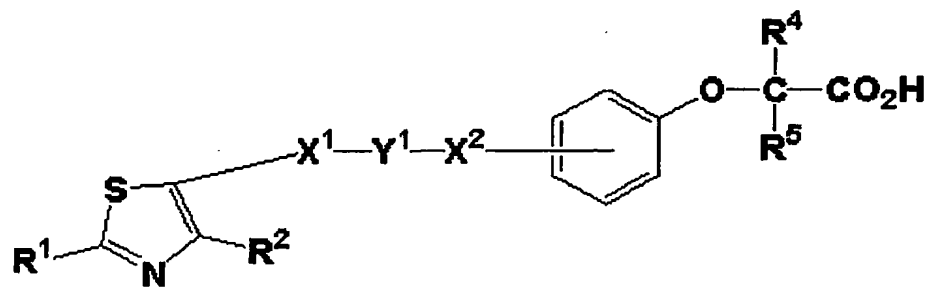


【表 2 2】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	置換 位置)
(4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-OMe) フェニル	ブチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-OPh) フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-OCF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
4-ビフェニリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3-Me) フェニル	ブチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	C=O (4)
(3-Cl) フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(3,4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3,4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)
(3,4-Cl) フェニル	ブチル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-Me) フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-Cl) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-F) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-F, 4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	CH=CH (4)
(2-F, 4-OPh) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	C=O (4)
1-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)

(9) 次の一般式で表されるチアゾール誘導体：

即ち、上記一般式 (I) で表される化合物で、A = S、Z = Oである本発明化合物



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、X¹、X²及びY¹は表23及び24記載のもの。)

【表 2 3】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	置換 位置)
(4-CF ₃) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-OMe) フェニル	ブチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-OPh) フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(4-OCF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
4-ビフェニリル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3-Me) フェニル	ブチル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	C=O (4)
(3-Cl) フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(3,4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3,4-Me) フェニル	プロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)
(3,4-Cl) フェニル	ブチル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-Me) フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-Cl) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2,4-F) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(3,4,5-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-OH, 3,4-Me) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)

【表 2 4】

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	X ¹	Y ¹	.. (置換位置)
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	メチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (3)
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	イソプロピル	メチル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
1-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)
2-ナフチル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
8-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
3-キノリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ビリミジル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-チエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂	CH=CH (4)
2-フラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-インドリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンゾフラニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	メチル	メチル	結合手	CH ₂ CH ₂	C=O (4)

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物の PPAR δ 活性化作用は、CV-1 細胞にキメラ受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR δ LBD)、レポータープラスミド (UAS x4-TK-LUC) 及び β -ガラクトシダーゼ (β -GAL) 発現プラスミドをリポフェクション試薬 DMRIE-C (Life Technologies) によりトランスフェクト後、本発明化合物又は比較化合物である L-165041 の存在下、40 時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -G A

L活性を測定することにより求めた。

尚、ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し、L-16 041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。同様な方法によりPPAR α 及び γ 活性化作用に関する相対的なリガンド活性を算出した。(後記実施例9)

表25記載の様に、本発明化合物(実施例1~6)はL-165041に比べ、これと同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示し、また実施例1及び5記載の本発明化合物等については、PPAR α 及び γ 活性化作用に比べ、PPAR δ に対し選択性の高い活性化作用を示した。

同じく表26記載の様に本発明化合物(実施例7~6等)はL-165041に比べ、これと同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示し、また本発明化合物(実施例7~12等)については、PPAR α 及び γ 活性化作用に比べ、PPAR δ に対し選択性の高い活性化作用を示した。

また表27記載の様に本発明化合物(実施例8-1~8-4)はL-165041に比べ、これと同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示した。

従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたPPAR δ 活性化作用を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症(Mano H. et. Al., (2000) J. Biol. Chem., 275: 8126-8132)、バセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg～100mg、経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

実施例 1

2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェノール

氷冷したTHF（5mL）に60%水素化ナトリウム（40mg，1.00mmol）を加えた。続いて2-[(4-ベンジルオキシ)ベンゾイル]酢酸エチル（300mg，1.00mmol）のTHF（5mL）溶液を30分間で滴下した。室温に戻し30分攪拌した後、4-ヨードメチル-5-イソプロピル-2-(2-クロロフェニル)オキサゾール（362mg，1.00mmol）を加えた。窒素雰囲気下にて20時間加熱還流した後、室温に戻した。THFを減圧留去し、残渣に酢酸（3.0mL）-濃塩酸（0.8mL）を加え5時間加熱還流

した。室温に戻した後、反応溶液を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分取後、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水 洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて精製し上記の標題化合物を微黄白色結晶（230 mg）として得た。（収率65%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.32 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),

2.96 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

3.15–3.30 (m, 1H),

3.27 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

6.78 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

7.1–7.2 (br, 1H),

7.3–7.4 (m, 2H),

7.45–7.50 (m, 1H),

7.79 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$)

7.90–7.95 (m, 1H)

(2) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

上記(1)で得られたフェノール化合物(220 mg, 0.59 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル(348 mg, 1.78 mmol)、炭酸カリウム(246 mg, 1.78 mmol)をメチルエチルケトン(5 mL)に懸濁させた後、20時間加熱還流した。室温に戻した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製し上記の標題化合物を無色油状物(230 mg)として得た。（収率81%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.20 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 1.30 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 1.64 (s, 6H),
- 2.96 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 3.10–3.25 (m, 1H),
- 3.34 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 4.21 (q, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 6.81 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),
- 7.3–7.4 (m, 2H),
- 7.45–7.50 (m, 1H),
- 7.91 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),
- 7.90–7.95 (m, 1H)

(3) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記(2)で得られたエステル体(220mg, 0.45mmol)をエタノール-水(6mL-3mL)の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム-水和物(40mg)を加えた。室温にて20時間攪拌後、反応溶液に氷、希塩酸を加え、中和し酢酸エチルにて抽出した。有機層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去し残渣に無色アモルファスである標題化合物を150mg得た。(収率72%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.31 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 1.65 (s, 6H),
- 2.96 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

3. 15 – 3. 30 (m, 1 H) ,
3. 28 (t, 2 H, J = 7 H z) ,
6. 88 (d, 2 H, J = 8 H z) ,
7. 3 – 7. 4 (m, 2 H) ,
7. 45 – 7. 50 (m, 1 H) ,
7. 83 (d, 2 H, J = 8 H z) ,
7. 9 – 7. 95 (m, 1 H)

実施例 2

2 – [4 – [3 – [2 – (4 – クロロフェニル) – 5 – プロピル – 4 – オキサゾ
リル] プロピオニル] フェニルオキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

実施例 1 と同様な方法で以下の中間体ならびに標題化合物を得た。

(1) 4 – (3 – (2 – (4 – クロロフェニル) – 5 – プロピル – 4 – オキサゾ
リル) プロピオニル) フェノール

収率 67 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz)

δ :

0. 99 (t, 3 H, J = 7 H z) ,
1. 65 – 1. 80 (m, 2 H) ,
2. 72 (t, 2 H, J = 7 H z) ,
2. 91 (t, 2 H, J = 7 H z) ,
3. 28 (t, 2 H, J = 7 H z) ,
6. 70 (brs, 1 H) ,
6. 81 (d, 2 H, J = 8 H z) ,
7. 39 (d, 2 H, J = 8 H z) ,
7. 81 (d, 2 H, J = 8 H z) ,

7.90 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$)

(2) 2-[4-[3-[2-(4-クロロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸 エチル

収率 59%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

0.98 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$),

1.21 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$),

1.64 (s, 6H),

1.70-1.80 (m, 2H),

2.68 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

2.91 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

3.32 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

4.21 (q, , 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

6.82 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$),

7.39 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),

7.89 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),

7.91 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$)

(3) 2-[4-[3-[2-(4-クロロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

収率 84%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

0.98 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),

1.68 (s, 6H),

1.70–1.80 (m, 2H),

2.70 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

2.91 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$)

3.24 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

6.89 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$),

7.39 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

7.89 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

7.89 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$)

実施例 3

2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル](1-ヒドロキシイミノ)プロピル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル](1-ヒドロキシイミノ)プロピル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (60 mg, 0.124 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (26 mg, 0.372 mmol) をピリジン (2 mL) - エタノール (3 mL) 中、20 時間室温にて攪拌した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減

圧留去し残渣に無色油状物である標題化合物（45 mg）を得た。

（収率 74 %）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.20 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$),

1.22 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$),

1.58 (s, 6H),

2.86 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

2.95–3.05 (m, 1H),

3.13 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

4.19 (q, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

6.78 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$),

7.30–7.40 (m, 2H),

7.40–7.50 (m, 1H),

7.53 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$),

7.95–8.00 (m, 1H)

(2) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロビル-4-オキサゾリル](1-ヒドロキシイミノ)プロビル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記のオキシム誘導体（40 mg, 0.08 mmol）をエタノール-水（2 mL-1 mL）の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム-水和物（10 mg）を加え、室温にて20時間攪拌した。反応溶液を氷冷後、希塩酸を加え中和した後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取した後、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾取した。酢酸エチルを減圧留去し残渣に微黄色油状物である標題化合物を35 mg得た。

（収率 92 %）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.22 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 1.60 (s, 6H),
- 2.88 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 2.95 – 3.05 (m, 1H),
- 3.14 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 6.82 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$),
- 7.25 – 7.40 (m, 2H),
- 7.41 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$),
- 7.45 – 7.50 (m, 1H),
- 7.85 – 7.90 (m, 1H)

実施例 4

2 – [4 – [3 – [2 – (2 – クロロフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] – 1 – ヒドロキシプロピル] フェニルオキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

(1) 4 – [3 – [2 – (2 – クロロフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] – 1 – ヒドロキシプロピル] フェノール

水素化リチウムアルミニウム (25 mg, 0.659 mmol) を THF (5 mL) に懸濁させた後、氷冷下にて 4 – [3 – [2 – (2 – クロロフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] プロピオニル] フェノール (240 mg, 0.65 mmol) を 3 分間で添加した。氷冷下で 1 時間攪拌した後、更に室温で 1 時間攪拌した。氷冷下にて飽和の塩化アンモニウム水溶液を加えた後、セライト濾過した。水および酢酸エチルを加え有機層を分取し、有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾取した。酢酸エチルを減圧留去することで残渣に微黄色油状物である標題化合物を 220 mg 得た。(収率 91%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.30 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
1.31 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
2.0–2.1 (m, 2H),
2.6–2.8 (m, 2H),
3.00–3.15 (m, 1H),
3.9–4.0 (br, 1H),
4.77 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$),
5.6–5.7 (br, 1H),
6.76 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.23 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.30–7.40 (m, 2H),
7.45–7.50 (m, 1H),
7.95–8.0 (m, 1H)

(2) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ヒドロキシプロピル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記のフェノール化合物 (110 mg, 0.296 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (173 mg, 0.887 mmol)、炭酸カリウム (122 mg, 0.887 mmol) をメチルエチルケトン (3 mL) に懸濁させた後、20時間加熱還流した。室温に戻した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ヒドロキシプロピル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸 エチルを無色油状物 (125 mg) として得た。(収率87%)

このプロピオン酸誘導体 (80 mg, 0.16 mmol) をエタノール-水 (2 mL - 1 mL) の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム水和物 (10 mg) を加えた。室温にて20時間攪拌後、反応溶液を氷冷し、希塩酸を加え中和、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去することで残渣に微黄色油状物である標題化合物を55 mg得た。

(収率73%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.29 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$),
 1.31 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$),
 1.54 (s, 6H),
 2.0 - 2.2 (m, 2H),
 2.69 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
 2.95 - 3.15 (m, 1H),
 4.78 (t, 1H, $J = 7\text{ Hz}$),
 6.86 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),
 7.25 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),
 7.3 - 7.4 (m, 2H),
 7.45 - 7.50 (m, 1H),
 7.90 - 7.95 (m, 1H)

実施例5

2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロペニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロペニル]フェノール

4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ヒドロキシプロピル]フェノール (110 mg, 0.296 mmol), パラトルエンスルホン酸一水和物 (17 mg, 0.092 mmol) をトルエン (2 mL) 中で20時間加熱還流した。原料の消失を確認後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を分取後、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾取した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し上記の標題化合物を白色結晶 (30 mg) として得た。

(収率28%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.34 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3.10-3.20 (m, 1H),
- 3.45 (d, 2H, $J=6\text{ Hz}$),
- 6.15 (dt, 1H, $J=6, 16\text{ Hz}$),
- 6.34 (d, 1H, $J=16\text{ Hz}$),
- 6.36 (s, 1H),
- 6.70 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.09 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.3-7.4 (m, 2H),
- 7.4-7.5 (m, 1H),
- 7.95-8.00 (m, 1H).

(2) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロペニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

上述のフェノール誘導体 (30 mg, 0.084 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (50 mg, 0.254 mmol)、炭酸カリウム (35 mg, 0.254 mmol) をメチルエチルケトン (3 mL) に懸濁させ

た後、20時間加熱還流した。室温に戻した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラ クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し上記の標題化合物を無色油状物（28mg）として得た。

（収率70％）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

1.24 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
1.32 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
1.54 (s, 6H),
3.05–3.15 (m, 1H),
3.47 (dd, 2H, $J=1, 6\text{Hz}$),
4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
6.15 (dt, 1H, $J=6, 16\text{Hz}$),
6.34 (dd, 1H, $J=1, 16\text{Hz}$),
6.77 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),
7.23 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),
7.30–7.40 (m, 2H),
7.45–7.50 (m, 1H),
7.95–8.00 (m, 1H).

(3) 2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロペニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記のプロピオン酸誘導体（25mg, 0.053mmol）をエタノール-水（2mL-1mL）の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム-水和物（6mg）を加えた。室温にて20時間攪拌後、反応溶液を氷冷、希塩酸を加え中和、更に酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫

酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去し残渣に無色油状物である標題化合物を15mg得た。(収率63%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ :

- 1.33 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
- 1.57 (s, 6H),
- 3.05–3.20 (m, 1H),
- 3.48 (dd, 2H, $J=1, 6\text{Hz}$),
- 6.20–6.30 (m, 1H),
- 6.42 (dd, 1H, $J=1, 16\text{Hz}$),
- 6.86 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),
- 7.22 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),
- 7.30–7.40 (m, 2H),
- 7.45–7.50 (m, 1H),
- 7.95–8.00 (m, 1H).

実施例6

2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

2-[4-[3-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロピニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル(40mg, 0.085mmol)のエタノール(8mL)溶液に、10%Pt-C(8mg)を加えた後、水素雰囲気下(常圧)にて8時間攪拌した。

オレフィン体の消失を確認した後、水(3mL)ならびに水酸化リチウム一水和物(6mg)を加え20時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、希塩酸を加え中和後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取した後、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾取した。酢酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し上記の標題化合物を無色

油状物 (17 mg) として得た。

(2 工程収率 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.29 (d, 6H, $J = 7 \text{ Hz}$),

1.56 (s, 6H),

1.85–2.05 (m, 2H),

2.56 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$),

2.65 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$),

2.95–3.10 (m, 1H),

6.87 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$),

7.11 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$),

7.30–7.40 (m, 2H),

7.45–7.50 (m, 1H),

7.90–7.95 (m, 1H).

実施例 7

実施例 1 記載の方法と同様な方法で以下の化合物を得た。

(7-1)

2-[4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾ
リル]メチルカルバモイル]フェニルオキシ-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 120–121°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1.34 (6H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),

1.65 (6H, s),

3. 41 (1H, q q, $J = 7 \text{ Hz}$, 7 Hz),
4. 53 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$),
6. 89 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
7. 2-7. 4 (2H, m),
7. 47 (1H, dd, $J = 1 \text{ Hz}$, 8 Hz),
7. 67 (1H, dd, $J = 1 \text{ Hz}$, 8 Hz),
7. 69 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
7. 79 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} ;

3381, 3377, 2974, 1701, 1697, 1662, 1605,
1574, 1541, 1500, 1460, 1439, 1385, 1288,
1246, 1188, 1155, 1053, 1022, 966, 910,
850, 796, 766, 737, 654, 636, 592.

(7-2)

2-[4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾ
リル]アセチルアミノ]フェニルオキシ-2-メチルプロピオン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1. 35 (6H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),
1. 56 (6H, s),
3. 25 (1H, m),
3. 67 (2H, s),
6. 88 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
7. 35~7. 40 (2H, m),
7. 43 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
7. 53 (1H, m),

7.93 (1H, m),

9.39 (1H, s).

(7-3)

2-[4-[4-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]ブチリル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1.30 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$)

1.66 (s, 6H)

2.04 (m, 2H)

2.62 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$)

2.91 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$)

3.10 (m, 1H)

6.91 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$)

7.3-7.5 (m, 3H)

7.87 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$)

7.91 (m, 1H)

(7-4)

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶 mp 100-105°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1.30 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$),

- 1. 65 (s, 6H),
- 2. 95 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 20 (qq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 28 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
- 6. 88 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7. 29 (dd, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$),
- 7. 49 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 85 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 85 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$)

(7-5)

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルブチリル酸

微黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 00 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
- 1. 30 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 1. 57 (s, 3H),
- 1. 90-2. 10 (m, 2H),
- 2. 95 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 15-3. 40 (m, 3H),
- 6. 90 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7. 30 (dd, 1H, $J=2.9\text{ Hz}$),
- 7. 49 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 88 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 90 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$)

(7-6)

2-[4-[3-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ソプロピル-4-オキサゾリル]-プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 31 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 1. 69 (s, 6 H),
- 2. 93 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 3. 2~3. 3 (m, 3 H),
- 6. 89 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
- 7. 49 (d, 1 H, $J = 8 \text{ Hz}$),
- 7. 78 (dd, 1 H, $J = 2 \text{ and } 8 \text{ Hz}$),
- 7. 81 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
- 8. 03 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$).

(7-7)

2-[4-[3-[2-(2-ベンゾフラニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

微褐色結晶

mp 135-139°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 33 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$)
- 1. 69 (s, 6 H)
- 2. 96 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$)
- 3. 24 (m, 1 H)

3. 3 2 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$)
6. 9 1 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$)
7. 2 – 7. 3 (m, 2 H)
7. 3 6 (m, 1 H)
7. 5 5 (d, 1 H, $J = 8 \text{ Hz}$)
7. 6 2 (d, 1 H, $J = 8 \text{ Hz}$)
7. 8 6 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$)

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} ;

2 9 6 8, 1 7 1 3, 1 6 8 0, 1 6 3 3, 1 5 9 9, 1 5 7 2, 1 5 0 4,
1 4 7 0, 1 4 1 2, 1 3 6 0, 1 3 0 2, 1 2 5 7, 1 2 1 5, 1 1 4 9,
1 1 1 1, 1 0 3 2, 9 6 4, 8 4 9, 8 1 6, 7 4 4.

(7 – 8)

2 – [4 – [3 – [2 – (4 – ビフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキ
サゾリル] プロピオニル] フェニルオキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1. 3 2 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$)
1. 6 9 (s, 6 H)
2. 9 5 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$)
3. 1 – 3. 3 (m, 3 H)
6. 8 9 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$)
7. 3 – 7. 7 (m, 7 H)
7. 7 7 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$)
8. 0 2 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$)

(7-9)

2-[4-[3-[2-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-
ル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-フェニルオキシ]-2-メチルプロピ
オン酸

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 30 (d, 6 H, $J=7\text{ Hz}$),
- 1. 66 (s, 6 H),
- 2. 98 (t, 2 H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 22 (qq, 1 H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz)
- 3. 36 (t, 2 H, $J=7\text{ Hz}$),
- 6. 92 (d, 2 H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7. 37 (d, 1 H, $J=9\text{ Hz}$)
- 7. 4-7. 6 (m, 2 H),
- 7. 77 (dd, 1 H, $J=2$, 9 Hz),
- 7. 81 (d, 1 H, $J=9\text{ Hz}$)
- 7. 94 (d, 2 H, $J=8\text{ Hz}$)
- 8. 39 (dd, 1 H, $J=2$, 9 Hz)

(7-10)

2-[4-[3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-
4-オキサゾリル]-1-プロペニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオ
ン酸

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 3 3 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 1. 5 7 (s, 6 H),
- 3. 1 0 (m, 1 H),
- 3. 4 8 (dd, 2 H, $J = 1, 6 \text{ Hz}$),
- 6. 2 5 (m, 1 H),
- 6. 4 2 (dd, 1 H, $J = 1, 16 \text{ Hz}$),
- 6. 8 6 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$),
- 7. 2 5 – 7. 3 5 (m, 2 H)
- 7. 5 0 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$)
- 7. 9 2 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$)

(7 – 1 1)

2 – [4 – [3 – [2 – (3 – ヒドロキシ – 2 – ナフチル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] プロピオニル] フェニルオキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 3 7 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 1. 6 6 (s, 6 H),
- 2. 9 7 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 3. 2 5 (m, 1 H),
- 3. 3 5 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 6. 9 2 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
- 7. 3 0 (m, 1 H),
- 7. 3 5 (s, 1 H),
- 7. 4 3 (m, 1 H),
- 7. 6 8 (d, 1 H, $J = 7 \text{ Hz}$),

7. 8 1 (d, 1 H, $J = 7$ Hz) ,
7. 9 3 (d, 2 H, $J = 9$ Hz) ,
8. 3 0 (s, 1 H) .

(7-12)

2-[4-[3-[2-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-5-イソ
プロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプ
ロピオン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1. 3 1 (d, 6 H, $J = 7$ Hz) ,
1. 6 7 (s, 6 H) ,
2. 9 4 (t, 2 H, $J = 7$ Hz) ,
3. 2 0 (m, 1 H) ,
3. 3 1 (t, 2 H, $J = 7$ Hz) ,
6. 9 0 (dd, 1 H, $J = 2$ and 9 Hz) ,
6. 9 3 (d, 2 H, $J = 9$ Hz) ,
7. 0 3 (d, 1 H, $J = 2$ Hz) ,
7. 6 8 (d, 1 H, $J = 9$ Hz) ,
7. 9 1 (d, 2 H, $J = 9$ Hz) .

(7-13)

2-[4-[3-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-5-イソプロ
ピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピ
オン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1.30 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$)
- 1.65 (s, 6H)
- 2.95 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$)
- 3.20 (m, 1H)
- 3.26 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$)
- 6.87 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$)
- 7.43 (dd, 1H, $J = 2, 8\text{ Hz}$)
- 7.65 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$)
- 7.76 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$)
- 7.83 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$)

(7-14)

2-[4-[3-[2-(3-クロロ-4-ビフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1.32 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$)
- 1.65 (s, 6H)
- 2.97 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$)
- 3.22 (m, 1H)
- 3.27 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$)
- 6.88 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$)
- 7.3-7.5 (m, 3H)
- 7.53 (dd, 1H, $J = 2, 8\text{ Hz}$)

7. 5 – 7. 6 (m, 2 H)
 7. 7 1 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$)
 7. 8 2 (d, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$)
 7. 9 5 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$)

実施例 8

(8-1)

実施例 1 記載の方法と同様な方法で以下の化合物を得た。

2 – [4 – [3 – [2 – [(4 – トリフルオロメチル) フェニル] – 4 – メチル – 5 – チアゾリル] プロピオニル] フェニルオキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

白色結晶 mp 158 – 160 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1. 68 (s, 6 H),
 2. 45 (s, 3 H),
 3. 2 – 3. 35 (m, 4 H)
 6. 93 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7. 63 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7. 91 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7. 96 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$).

(8-2)

実施例 1 記載の方法と同様な方法で以下の化合物を得た。

2 – [3 – [3 – [2 – (2, 4 – ジクロロフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] プロピオニル] フェニルオキシ] – 2 – メチルプロピオン酸

白色結晶 mp 115 – 120 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

1. 31 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),

- 1. 6 2 (s, 6 H),
- 2. 9 2 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 3. 1 6 (q q, 1 H, $J = 7 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 3. 2 4 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 7. 1 6 (dd, 1 H, $J = 2$, 9 Hz),
- 7. 3 4 (dd, 1 H, $J = 2$, 9 Hz),
- 7. 3 5 (t, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
- 7. 5 1 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$),
- 7. 6 – 7. 7 (m, 2 H),
- 7. 8 8 (d, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$)

(8 – 3)

2 – [4 – [3 – [2 – (2, 4 – ジクロロフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] プロピオニル] フェニルスルファニル] – 2 – メチルプロピオン酸

(1) 3 – [2 – (2, 4 – ジクロロフェニル) – 5 – イソプロピル – 4 – オキサゾリル] – 1 – (4 – ヒドロキシフェニル) プロパン – 1 – オン

氷冷した THF (15 mL) に 60% 水素化ナトリウム (120 mg, 3.00 mmol) を加えた。続いて 2 – [(4 – ベンジルオキシ) ベンゾイル] 酢酸エチル (900 mg, 3.02 mmol) の THF (15 mL) 溶液を 30 分間で滴下した。室温に戻し 30 分攪拌した後、4 – ヨードメチル – 5 – イソプロピル – 2 – (2, 4 – ジクロロフェニル) オキサゾール (1.20 g, 3.00 mmol) を加えた。窒素雰囲気下にて 20 時間加熱還流した後、室温に戻し THF を減圧留去した。残渣に酢酸 (7.5 mL) – 濃塩酸 (2.0 mL) を加え 5 時間加熱還流後、室温に戻し氷冷水にあげ、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を分取後、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) にて精製し上記の

標題化合物を微黄白色結晶 (650 mg) として得た。(収率 53%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1.32 (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 2.96 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 3.22 (qq, 1H, $J = 7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3.25 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),
- 6.77 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),
- 7.29 (dd, 1H, $J = 2$, 8 Hz),
- 7.49 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$),
- 7.60 (brs, 1H),
- 7.76 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$),
- 7.84 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$),

(2) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-[(4-ジメチルチオカルバモイルオキシ)フェニル]プロパン-1-オン

上記のフェノール誘導体 (1.00 g, 2.47 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (30 mg, 0.25 mmol)、トリエチルアミン (0.7 mL, 4.94 mmol) を dry ジオキサン (5.0 mL) に溶解させた後、氷冷下にて塩化ジメチルチオカルバモイル (367 mg, 2.97 mmol) を加えた。反応温度を上げ一晩加熱還流した後、室温に戻し氷冷水にあげ、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) にて精製することで上記の標題化合物を微黄色油状物 (1.15 g) として得た。(収率 95%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1. 31 (d, 6 H, $J = 7$ Hz),
- 2. 98 (t, 2 H, $J = 7$ Hz),
- 3. 20 (qq, 1 H, $J = 7$ Hz, 7 Hz),
- 3. 36 (s, 3 H),
- 3. 39 (t, 2 H, $J = 7$ Hz),
- 3. 46 (s, 3 H),
- 7. 15 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),
- 7. 30 (dd, 1 H, $J = 2, 9$ Hz),
- 7. 49 (d, 1 H, $J = 2$ Hz),
- 7. 89 (d, 1 H, $J = 9$ Hz),
- 8. 04 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),

(3) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-[(4-ジメチルカルバモイルスルファニル)フェニル]プロパン-1-オン

上記のチオカルバモイル体 (1. 10 g, 2. 24 mmol) を *n*-テトラデカン (15 mL) に溶解させた後、内温 250 °C にて 8 時間加熱還流した。室温に戻した後、反応溶液を直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) に付し精製することで上記の標題化合物を微黄色油状物 (350 mg) として得た。(収率 31%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

- 1. 31 (d, 6 H, $J = 7$ Hz)
- 2. 98 (t, 2 H, $J = 7$ Hz),
- 3. 0-3. 2 (br, 6 H),
- 3. 19 (qq, 1 H, $J = 7$ Hz, 7 Hz),
- 3. 39 (t, 2 H, $J = 7$ Hz),
- 7. 30 (dd, 1 H, $J = 2, 9$ Hz),

7.49 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$),
 7.58 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$),
 7.88 (d, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7.98 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$),

(4) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(4-メルカプトフェニル)プロパン-1-オン

上記のカルバモイル体 (335 mg, 0.68 mmol) を dry メタノール (8 mL) に溶解させた後、0.5 N MeONa (2.0 mL) を加え 20 時間加熱還流した。室温に戻した後、反応溶液を氷冷水にあげ、3 N 塩酸水溶液を加え中和後、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した後、酢酸エチルを減圧留去することで、残渣に粗体の標題化合物を微黄白色固体 (277 mg) として得た。(粗収率 97 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ :

1.30 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
 2.96 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
 3.16 (qq, 1 H, $J = 7 \text{ Hz}, 7 \text{ Hz}$),
 3.24 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
 3.60 (s, 1 H),
 7.2-7.3 (m, 3 H),
 7.49 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$),
 7.84 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$),
 7.87 (d, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$),

(5) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェニルスルファニル]-2-メチルプロピオン酸

上記(4)で得られた3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(4-メルカプトフェニル) ロパン-1-オンを用い、実施例1の(2)、(3)と同様な方法により標記化合物を得た。

微黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 30 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 1. 52 (s, 6 H),
- 2. 97 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 3. 19 (qq, 1 H, $J = 7 \text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3. 37 (t, 2 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 7. 29 (dd, 1 H, $J = 2$, 8 Hz),
- 7. 48 (d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$),
- 7. 55 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$)
- 7. 86 (d, 1 H, $J = 8 \text{ Hz}$),
- 7. 90 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$)

(8-4)

実施例1記載の方法と同様な方法で以下の化合物を得た。

2-[4-[3-[2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]フェニルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ ;

- 1. 33 (d, 6 H, $J = 7 \text{ Hz}$),
- 1. 68 (s, 6 H),
- 3. 15 (qq, 1 H, $J = 7 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$),

3. 2 - 3. 3 (m, 4 H) ,
6. 9 4 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$) ,
7. 6 4 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$) ,
7. 9 2 (d, 2 H, $J = 9 \text{ Hz}$) ,
7. 9 9 (d, 2 H, $J = 8 \text{ Hz}$) ,

実施例 9

(薬理実験)

I. 測定方法

(1) PPAR α 、 γ 、 δ 活性化能の測定

試験化合物〔実施例 1～6 及び既知の PPAR δ アゴニストの L-165041 (Berger, J. 他, (1999) J. Biol. Chem., 274: 6718-6725)〕の PPAR α 、 γ 及び δ 活性化能を以下のように測定した。

1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1 細胞) は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終 DMSO 濃度 0.1% で試験に用いた。

2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR α LBD、GAL4-hPPAR γ LBD、GAL4-hPPAR δ LBD)、レポータープラスミド (UASx4-TK-LUC)、 β -ガラクトシダーゼ発現プラスミド (β GAL) は Kliwer, S. A. 他, ((1992) Nature, 358: 771-774) と同様のものを使用した。

3) トランスフェクション

CV-1 細胞を 1 ウェル当たり 2×10^5 個の細胞濃度で、24 ウェル培養プレートに播き、24 時間、4% 胎児ウシ血清 (FCS) 添加 OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technolo

gies) $500\mu\text{l}$ /wellで培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液〔1ウェル ($250\mu\text{l}$ 溶液) 当たり、以下の成分を含有するもの； $0.03\mu\text{g}$ のGAL4-hPPAR δ LBD、 $0.25\mu\text{g}$ のUASx4-TK-LUC、 $0.35\mu\text{g}$ の β GAL、 $2\mu\text{l}$ のリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies)、これらをOPTI-MEMに溶解し、室温で30分間静置したもの〕を添加して、 37°C で5時間培養した。

4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物 (終濃度： 10^{-4}M あるいは 10^{-5}M になるように100%DMSOに溶解したもの) を含む4%FCS-OPTI-MEM $500\mu\text{l}$ に新たに交換してさらに40時間、 37°C で培養した。

5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化緩衝液 (25mM Tris- PO_4 (pH 7.8), $15\% \text{v/v}$ Glycerol, $2\% \text{CHAPS}$, $1\% \text{Lecithin}$, $1\% \text{BSA}$, 4mM EGTA (pH 8.0), 8mM MgCl_2 , 1mM DTT) $100\mu\text{l}$ を添加して、室温で10分間放置した。そのうちの $20\mu\text{l}$ を96ウェル測定用プレートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液 $100\mu\text{l}$ (ピッカジーン；ニッポンジーン社製) を添加し、MLR-100型マイクロルミノリーダー (コロナ電気社製) を用いて、1秒間の発光量 (ルシフェラーゼ活性) を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいた β GALの細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。 β -ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、 $50\mu\text{l}$ の可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG (2-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド) 溶液 $100\mu\text{l}$ を添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液 (1M炭酸ナトリウム溶液) $50\mu\text{l}$ を加え、 414nm の吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO (0.1% 濃度) のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値 (コントロール値) を0%に、対照薬 (PPAR α : 10^{-4}M WY-165041

， P P A R γ : 10^{-5} M R o s i g l i t a z o n e、 P P A R δ 10^{-4} M L - 1 6 5 0 4 1) で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を 00%として，相対的な P P A R 活性化能を算出した。

II. 試験結果

試験結果表 2 5 に示す。

【表 2 5】

	P P A R α	P P A R γ	P P A R δ
実施例 1	9 \pm 1	2 7 \pm 3	8 0 \pm 1 0
実施例 2	7 5 \pm 4	5 1 \pm 3	9 3 \pm 4
実施例 3	1 0	1 6	1 9
実施例 4	3 5	2 6	2 3
実施例 5	5 2 \pm 7	3 6 \pm 3	1 1 4 \pm 1
実施例 6	9 8 \pm 6	9 3 \pm 1	1 0 9 \pm 1 0
L - 1 6 5 0 4 1	2 \pm 1	1 \pm 0	3 2 \pm 1 5

P P A R 活性化能：対照薬を 1 0 0 %としたときの相対値

P P A R α 、 γ 、 δ 活性化能の測定は試験化合物濃度が 10^{-5} M の値

表 2 5 から明らかなように、実施例化合物は L - 1 6 5 0 4 1 と比べ、同等又はそれ以上の強力な P P A R δ 活性化能を有することが明らかになった。

実施例 10

実施例 7 記載の化合物に関し、実施例 9 と同様な試験方法で P P A R 活性化能を測定した。その結果を表 2 6 に示す。

【表 2 6】

	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
実施例 7-4	1	2	86 \pm 10
実施例 7-5	1	2	58 \pm 14
実施例 7-6	8	19	96 \pm 13
実施例 7-7	1	9	65 \pm 2
実施例 7-8	1	26	58
実施例 7-9	8	5 \pm 1	80 \pm 5
実施例 7-10	3	1	70
実施例 7-11	29 \pm 3	18 \pm 4	85 \pm 1
実施例 7-12	8 \pm 1	4	79 \pm 2
実施例 7-13	1	3	81
実施例 7-14	2	18	53
L-165041	2 \pm 1	1 \pm 0.03	32 \pm 15

表 2 6 から明らかなように、本発明化合物（実施例 7-4，実施例 7-6，実施例 7-11 等）は L-165041 と比べ、同等又はそれ以上の強力な PPAR δ 活性化能を有することが明らかになった。また本発明化合物（実施例 7-4，実施例 7-12 等）については、PPAR α 及び γ 活性化能に比べ、PPAR δ に対し選択性の高い活性化能を示した。

実施例 11

実施例 8 記載の化合物に関し、実施例 9 と同様な試験方法で PPAR 活性化能を測定した。その結果を表 2 7 に示す。

【表 2 7】

	P P A R α	P P A R γ	P P A R δ
実施例 8 - 1	1 2 9	5	8 9
実施例 8 - 2	1 2 6	6 2	5 3
実施例 8 - 3	1 2 0	3 1	9 7
実施例 8 - 4	1 6 6	8 6	1 3 2

P P A R 活性化能：対照薬を 1 0 0 % とした時の試験化合物 $1 0^{-5}$ M での
相対値

P P A R α : W Y - 1 4 6 4 3 ($1 0^{-4}$ M)

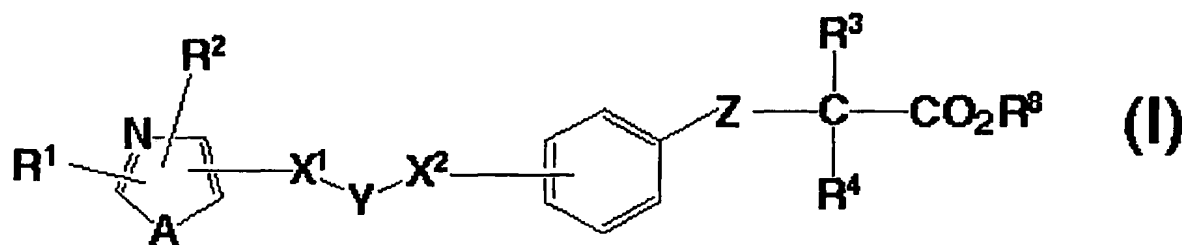
P P A R γ : R o s i g l i t a z o n e ($1 0^{-5}$ M)

P P A R δ : L - 1 6 5 0 4 1 ($1 0^{-4}$ M)

表 2 7 から明らかなように、本発明化合物（実施例 8 - 1 ~ 実施例 8 - 4）は
L - 1 6 5 0 4 1 と比べ、同等又はそれ以上の強力な P P A R δ 活性化能を有す
ることが明らかになった。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (I)、

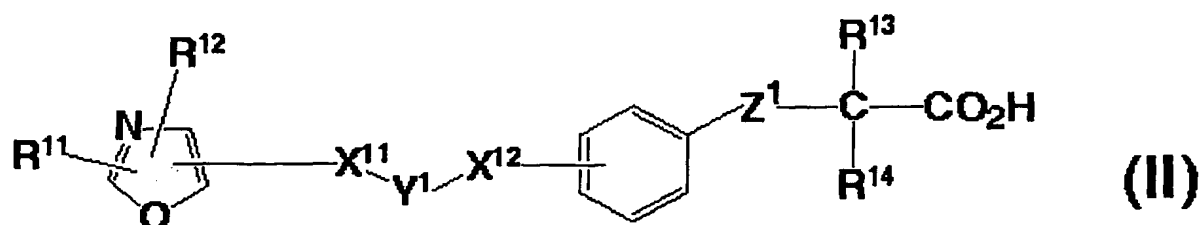


(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、3～7員環のシクロアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は置換基を有していても良いアリール基若しくは複素環基を表し、Aは酸素原子、硫黄原子、又は NR^5 （ R^5 は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。）を表し、 X^1 及び X^2 はそれぞれ独立して結合手、酸素原子、 $S(O)_p$ （ p は0～2の整数を表す。）、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OR^6)$ （ R^6 は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。）、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 $CH(OR^7)$ （ R^7 は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。）、 $CH=CH$ 、又は $C\equiv C$ を表し、Yは置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、Zは酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキル基を表し、そして R^8 は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。

但し、 X^1 が結合手のとき、 X^2 はO、 $S(O)_p$ でなく、また X^1 が $C(=O)NH$ のとき、 X^2 は結合手でない。）

で表される化合物又はその塩。

2. 次の一般式 (II)、



(式中、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立して炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、3～7 員環のシクロアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素数 1～4）、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基を表し、 X^{11} 及び X^{12} はそれぞれ独立して結合手、 $S(O)_q$ (q は 0～2 の整数を表す。)、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OR^{16})$ (R^{16} は水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 $CH(OR^{17})$ (R^{17} は水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)、 $CH=CH$ 、又は $C\equiv C$ を表し、 Y^1 は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基若しくは炭素数 1～8 のアルコキシ基を有していても良い炭素数 1～8 のアルキレン鎖を表し、 Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して置換基としてハロゲン原子又は炭素数 1～8 のアルコキシ基を有していても良い炭素数 1～8 のアルキル基を表す。

但し、 X^{11} が結合手のとき、 X^{12} は O 、 $S(O)_q$ でなく、また X^{11} が $C(=O)NH$ のとき、 X^{12} は結合手でない。）

で表されるオキサゾール誘導体又はその塩。

3. X^{11} が結合手である請求の範囲第 2 項記載のオキサゾール誘導体又はその塩

。

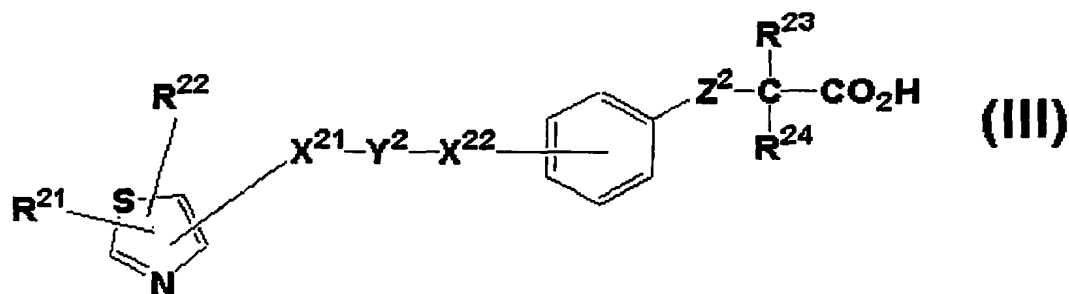
4. X^{12} が結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=O)H$ 、 $NHC(=O)$ 、 $CH(OH)$ 又は $CH=CH$ である請求の範囲第2項又は第3項記載のオキサゾール誘導体又はその塩。

5. R^{11} が置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基である請求の範囲第2項～第4項記載のオキサゾール誘導体又はその塩。

6. R^{12} が炭素数1～8のアルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲第2項～第5項記載のオキサゾール誘導体又はその塩。

7. R^{11} の置換位置がオキサゾール環の2位である請求の範囲第2項～第6項記載のオキサゾール誘導体又はその塩。

8. 次の一般式 (III)、



(式中、 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ独立して炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、3～7員環のシクロアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキル基、

1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニルアルキル基（アルキル部分の炭素数1～4）、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基を表し、 X^{21} 及び X^{22} はそれぞれ独立して結合手、 $S(O)_r$ （ r は0～2の整数を表す。）、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OR^{26})$ （ R^{26} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。）、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 $CH(OR^{27})$ （ R^{27} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。）、 $CH=CH$ 、又は $C\equiv C$ を表し、 Y^2 は置換基として炭素数1～8のアルキル基若しくは炭素数1～8のアルコキシ基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、 Z^2 は酸素原子又は硫黄原子を表し、そして R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ独立して置換基としてハロゲン原子又は炭素数1～8のアルコキシ基を有していても良い炭素数1～8のアルキル基を表す。

但し、 X^{21} が結合手のとき、 X^{22} は O 、 $S(O)_r$ でなく、また X^{21} が $C(=O)NH$ のとき、 X^{22} は結合手でない。）

で表されるチアゾール誘導体又はその塩。

9. X^{21} が結合手である請求の範囲第8項記載のチアゾール誘導体又はその塩。

10. X^{22} が結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $CH(OH)$ 又は $CH=CH$ である請求の範囲第8又は9項記載のチアゾール誘導体又はその塩。

11. R^{21} が置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、フェニル基、ベンジル基、フェニルオキシ基、ベンゾイル基若しくはピリジル基から選ばれる基若しくは原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基若しくはベンゾチエニル基である請求の範囲第8項～10項記載の

チアゾール誘導体又はその塩。

12. R^{22} が炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又は 1 ～ 3 個のハロゲン 子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基である請求の範囲第 8 項～第 11 項記載のチアゾール誘導体又はその塩。

13. R^{21} の置換位置がチアゾール環の 2 位である請求の範囲第 8 項～第 12 項記載のチアゾール誘導体又はその塩。

14. 請求の範囲第 1 項～第 13 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D263/32, 277/24, 413/04, 263/48, 263/34, 277/28, 417/04, 233/64, 233/70, 233/88, 233/90, A61K31/421, 31/4439, 31/426, 31/4164, 31/4709, 31/506, 31/422, 31/427 // A61P43/00, 3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 29/00, 19/10, 5/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D263/32, 277/24, 413/04, 263/48, 263/34, 277/28, 417/04, 233/64, 233/70, 233/88, 233/90, A61K31/421, 31/4439, 31/426, 31/4164, 31/4709, 31/506, 31/422, 31/427

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/10468 A (The Wellcome Foundation, Limited), 25 June, 1992 (25.06.92), & US 5658944 A & JP 6-507151 A & EP 639178 A	1-14
A	WO 97/28115 A (Merck & Co., Inc.), 07 August, 1997 (07.08.97), & EP 888278 A	1-14
A	EP 558062 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 September, 1993 (01.09.93), & US 5378716 A & US 5536736 A & US 5703099 A & US 5935985 A & JP 6-056744 A & JP 12-86635 A	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 October, 2001 (04.10.01)

Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D263/32, 277/24, 413/04, 263/48, 263/34, 277/28, 417/04, 233/64, 233/70, 233/88, 233/90, A61K31/421, 31/4439, 31/426, 31/4164, 31/4709, 31/506, 31/422, 31/427 //A61P43/00, 3/10, 3/06, 3/04, 9/10, 9/00, 35/00, 25/28, 29/00, 19/10, 5/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D263/32, 277/24, 413/04, 263/48, 263/34, 277/28, 417/04, 233/64, 233/70, 233/88, 233/90, A61K31/421, 31/4439, 31/426, 31/4164, 31/4709, 31/506, 31/422, 31/427

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 92/10468 A (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 25. 6月. 1992 (25. 06. 92) & US 5658944 A & JP 6-507151 A & EP 639178 A	1-14
A	WO 97/28115 A (MERCK & CO., INC.), 7. 8月. 1997 (07. 08. 97) & EP 888278 A	1-14
A	EP 558062 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 1. 9月. 1993 (01. 09. 93) & US 5378716 A & US 5536736 A & US 5703099 A & US 5935985 A & JP 6-056744 A & JP 12-86635 A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 10. 01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二



4 P

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492